

Les hépatites B et D : qu'en est-il de l'élimination et de la guérison ? Parlons aussi de la recherche clinique !

Fabien Zoulim

Institut d'Hépatologie – IHU EVEREST

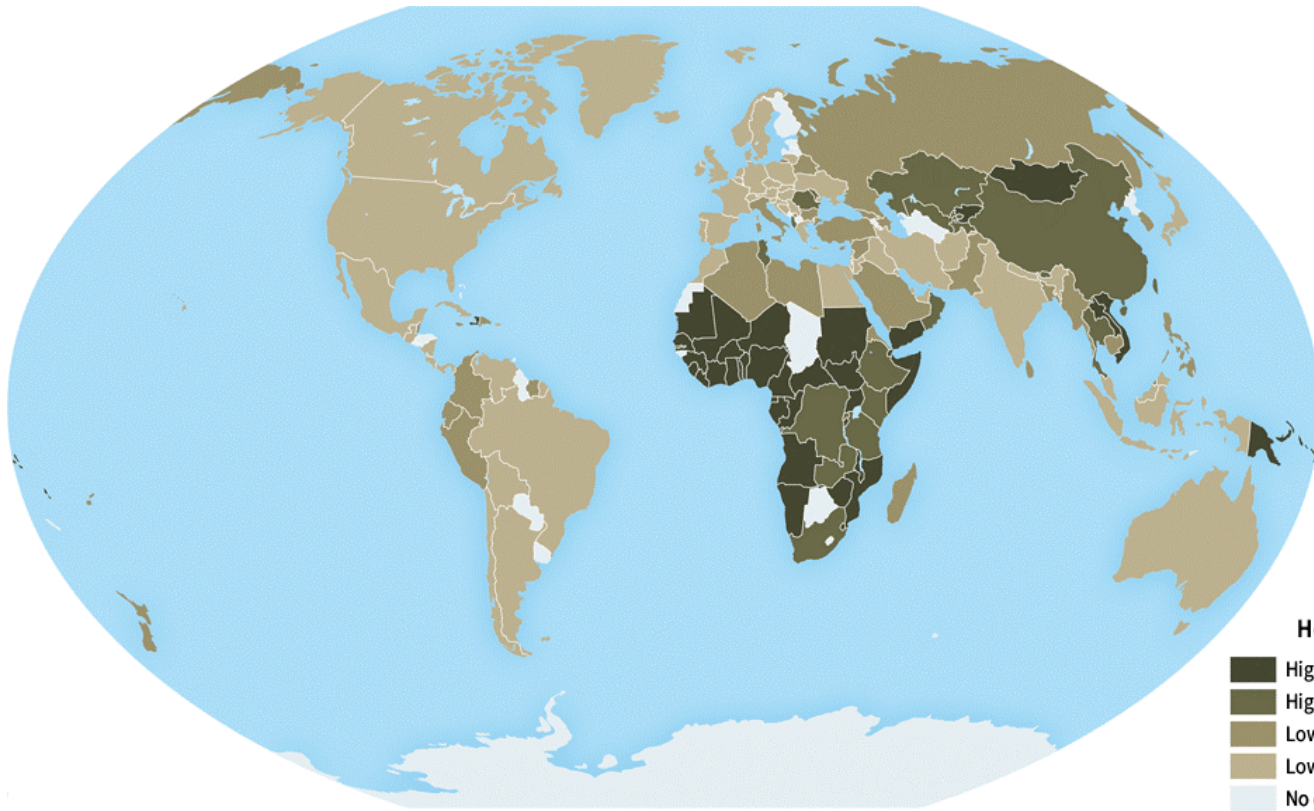
Université Claude Bernard Lyon 1

Hospices Civils de Lyon

INSERM



Une problématique de santé publique mondiale: toujours le cas en 2024 !



<https://www.cdc.gov/hepatitis/global/index.htm>
who.int/publications/i/item/9789240091368

World Health Organization

Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection

Policy brief

Les Hépatites B : un défi de santé publique (1)



World Health Organization

WHO region	Prevalence of chronic viral hepatitis B among the general population (%)	Prevalence of chronic viral hepatitis C among the general population (%)	Total hepatitis B infections (all ages)	Total hepatitis C infections (all ages)
African Region	5.8	0.7	64 700 000	7 800 000
Region of the Americas	0.5	0.5	5 000 000	5 300 000
South-East Asia Region	3.0	0.5	61 400 000	9 100 000
European Region	1.2	0.9	10 600 000	8 600 000
Eastern Mediterranean Region	2.1	1.8	15 100 000	11 700 000
Western Pacific Region	5.0	0.4	96 800 000	7 100 000
			254 Million	50 Million

Source: Global Hepatitis Reporting System, WHO.

Les Hépatites B : un défi de santé publique (2)

WHO region	Incidence		Mortality	
	New hepatitis B infections	New hepatitis C infections	Number of deaths caused by hepatitis B	Number of deaths caused by hepatitis C
African Region	771 000	172 000	272 000	35 000
Region of the Americas	8 000	176 000	20 000	38 000
South-East Asia Region	266 000	225 000	218 000	42 000
European Region	18 000	126 000	32 000	21 000
Eastern Mediterranean Region	86 000	183 000	41 000	65 000
Western Pacific Region	83 000	98 000	518 000	43 000
			1.1 Million	244 Thousand

Source: Global Hepatitis Reporting System, WHO.

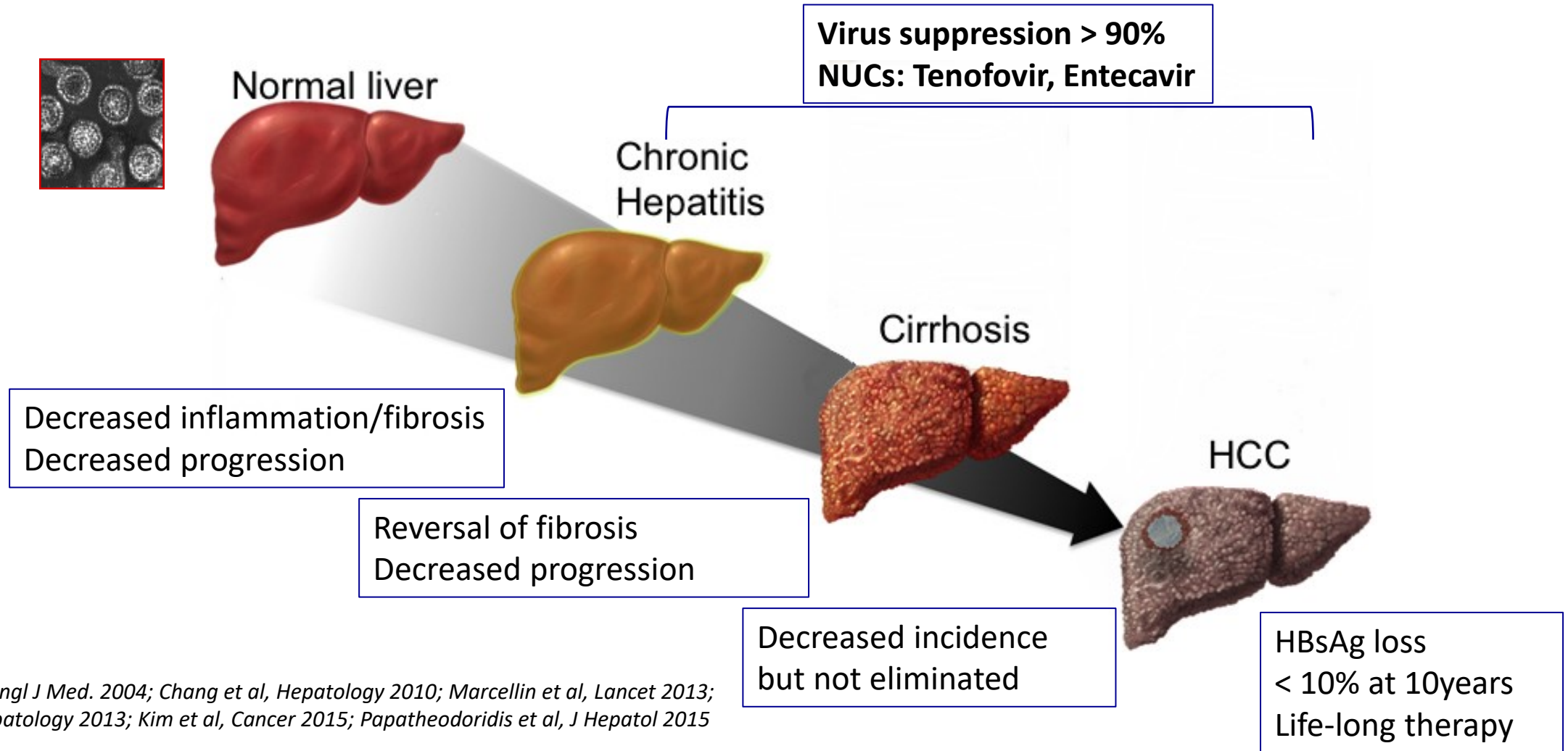


Les Hépatites B: Lien aux soins

WHO region	Total number of hepatitis B infections (all ages) in 2022	Number of people with hepatitis B infection diagnosed, end 2022	Number of people receiving hepatitis B treatment, end 2022	Diagnosis coverage, end 2022 (%)	Treatment coverage among all people with hepatitis B, end 2022 (%)	Treatment coverage among all people diagnosed, end 2022 (%)
African Region	64 700 000	2 700 000	150 000	4.2%	0.2%	5.5%
Region of the Americas	5 000 000	1 100 000	2230 000	21.2%	4.4%	20.9%
South-East Asia Region	61 400 000	1 800 000	60 000	2.8%	0.1%	3.5%
European Region	10 600 000	1 700 000	200 000	15.7%	1.9%	12.2%
Eastern Mediterranean Region	15 200 000	2 300 000	300 000	14.7%	2.0%	13.6%
Western Pacific Region	96 800 000	24 700 000	5 720 000	25.5%	5.9%	23.2%
Global	254 000 000	34 100 000	6 650 000	13.4%	2.6%	19.5%

Source: Global Hepatitis Reporting System, WHO.

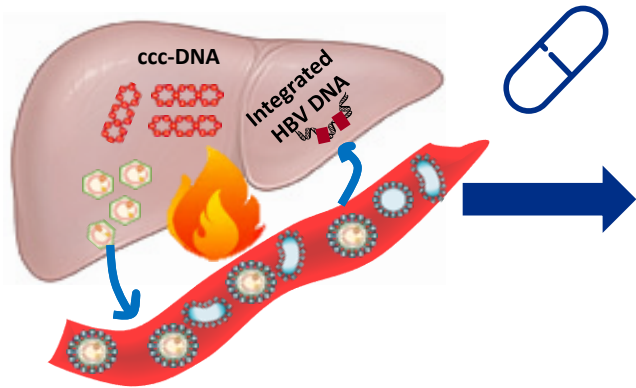
Situation actuelle des traitements: virosuppression et contrôle de la maladie hépatique



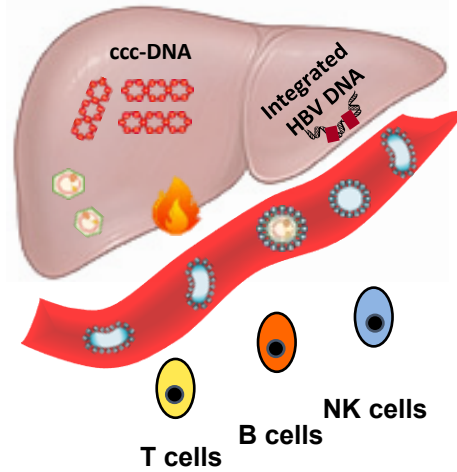
Liaw YF et al, N Engl J Med. 2004; Chang et al, Hepatology 2010; Marcellin et al, Lancet 2013; Hosaka et al, Hepatology 2013; Kim et al, Cancer 2015; Papatheodoridis et al, J Hepatol 2015

Objectif à long term: la guérison avec un traitement de courte durée

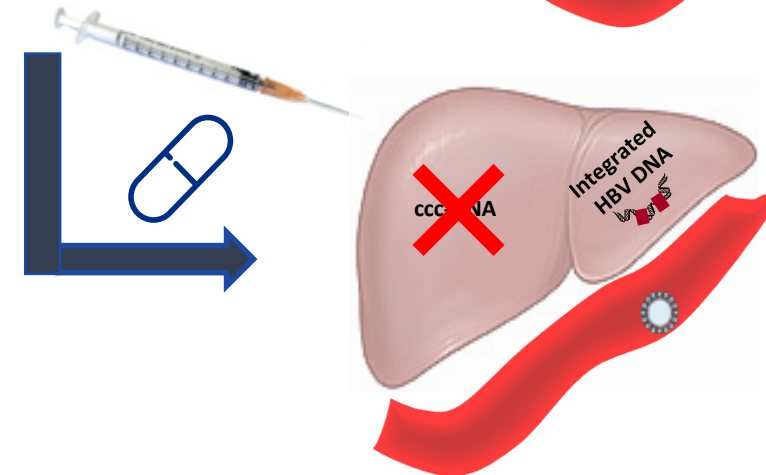
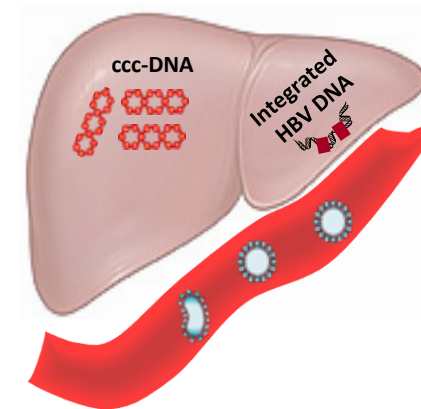
CHB



NA: Long-term Viral Suppression

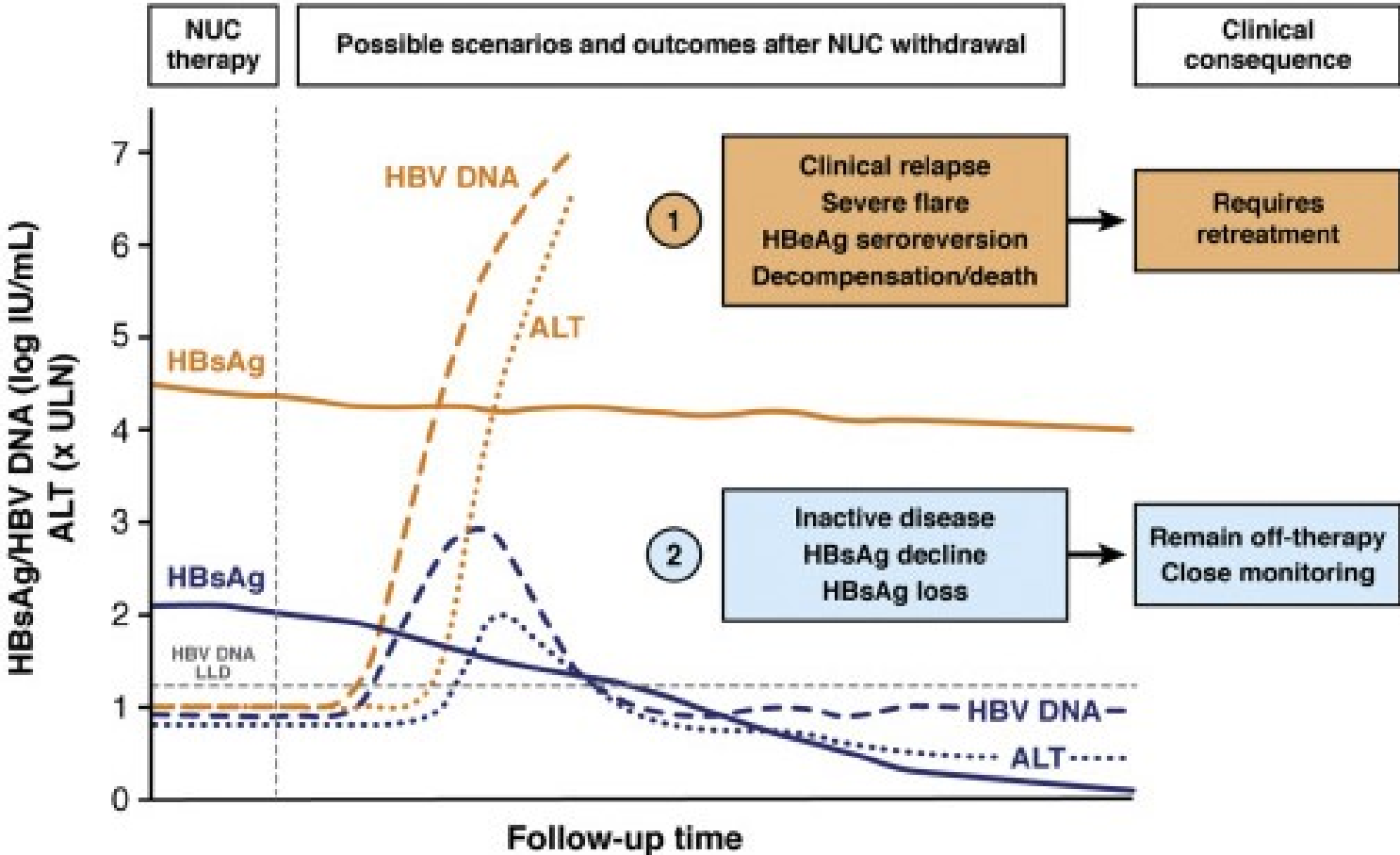


Life-long therapy



Functional cure

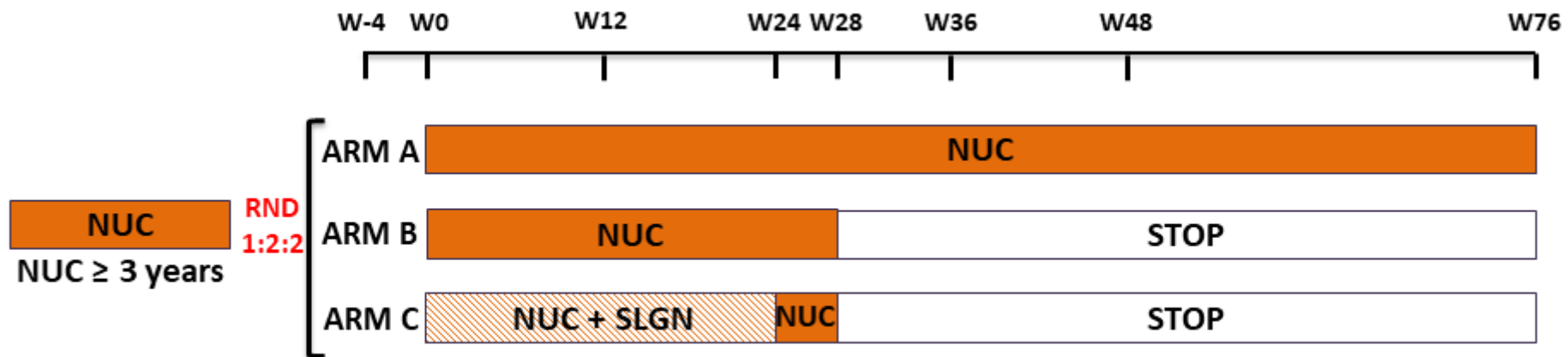
Arrêt des NUCs: attention, jeu dangereux !



Liem et al, Gastroenterology 2020

L'essai européen IPcureB

- Essai preuve de concept chez les patients avec HCB AgHBe négatif et en virosuppression par NUC
- Objectif: explorer si l'arrêt des NUC avec ou sans Selgantolimod (agoniste de TLR8) peut modifier les réponses immunitaires intrahépatiques pour accélérer la perte de l'AgHBs.
- Phase II; randomisée, multicentrique, ouverte, essai exploratoire



2

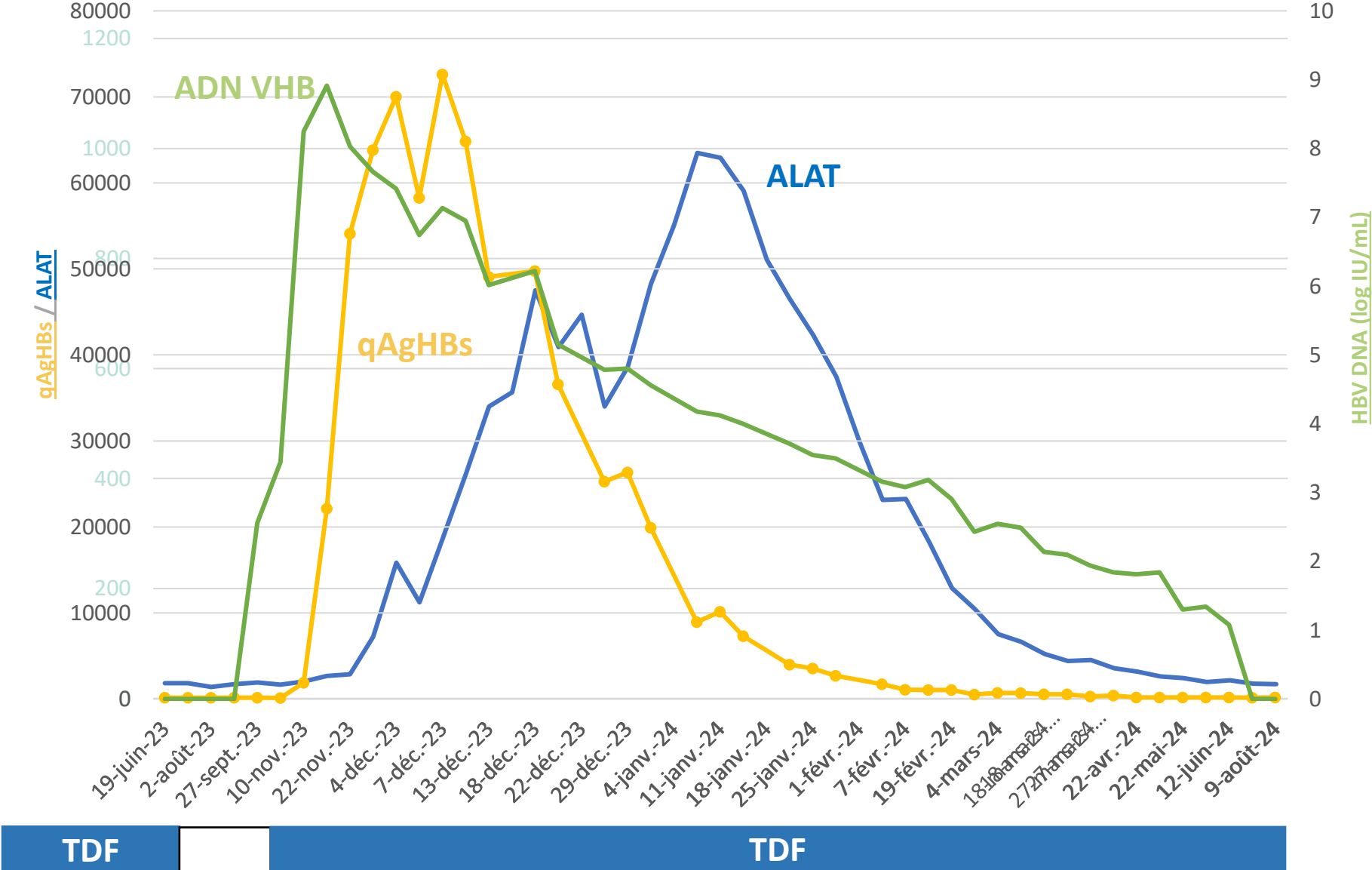
AgHBe	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Ac anti-HBs		-	-		-																			-

Patient characteristics

Male, 62 years old
 VHB AgHBe -
 Fibroscan : 4,6 KPa
 qAgHBs: 110 IU/mL
 HBV DNA: not detected
 TENOFOVIR since 2015

Follow-up

HBe seroreversion on
 10/Nov/2023
 qAgHBs: 190 IU/mL on
 09/Aug/2024



3

AgHBe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ac anti-HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

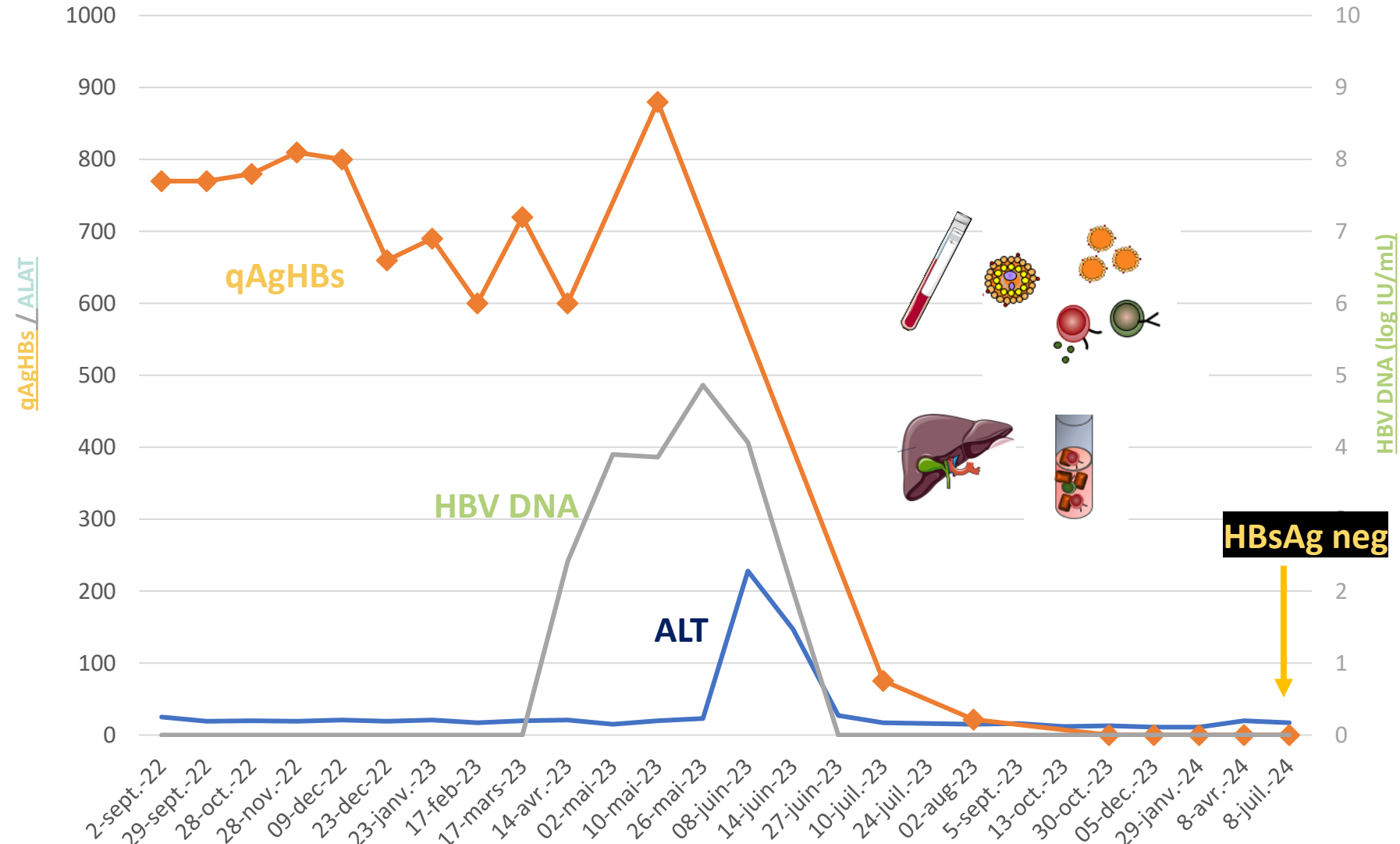
Patient characteristics

Male, 50 years old
HBV HBeAg -

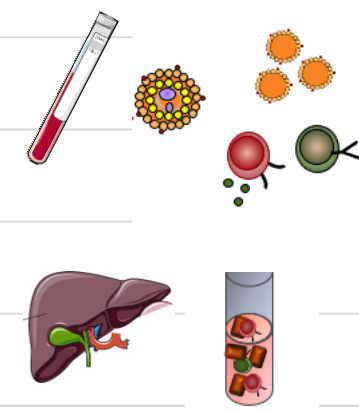
Fibroscan : 3,9 KPa
qHBsAg: 770 IU/mL
HBV DNA: not detected

Entecavir since 2009

Received 24 weeks of selgantolimod



ENTECAVIR	
SELGANTOLIMOD	NO TREATMENT



HBsAg neg

Evolution des recommandations thérapeutiques



Le traitement est recommandé pour les patients présentant une **maladie hépatique active avec un risque important de progression de la maladie hépatique à court terme**:

- 1) Les patients avec des ALAT > N, des titres viraux >2000 UI/ml et une nécro-inflammation modérée et de la fibrose.
- 2) Les patients avec des titres viraux >20 000 UI/ml et des ALAT >2x N, indépendamment de l'évaluation histologique.
- 3) Les patients avec une cirrhose, quel que soit le niveau d'ADN du VHB (avec des NUCs).
- 4) Possibilité de traiter tous les patients de plus de 30 ans avec des ALAT normales (antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose, etc.).
- 5) Patients immunotolérants ou les patients dans la zone grise au cas par cas

Recommandations de l'OMS 2024



L'OMS a actualisé les directives concernant l'hépatite B pour **élargir l'éligibilité au traitement** chez les patients présentant :

- i) **une fibrose significative ($\geq F2$) basée sur des tests non invasifs, indépendamment des niveaux d'ADN du VHB et des ALAT,**
- ii) **un ADN du VHB > 2000 UI/mL et des ALAT $> N$,**
- iii) **facteurs additionnels** : des co-infections, des antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose, des traitements immunosuppresseurs, des comorbidités (MAFLD, diabète, etc.),
- iv) ou des **ALAT anormales de façon persistante en l'absence d'accès aux tests d'ADN du VHB.**

Easterbrook et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2024
[who.int/publications/i/item/9789240091368](https://www.who.int/publications/i/item/9789240091368)

THE LANCET
Gastroenterology & Hepatology

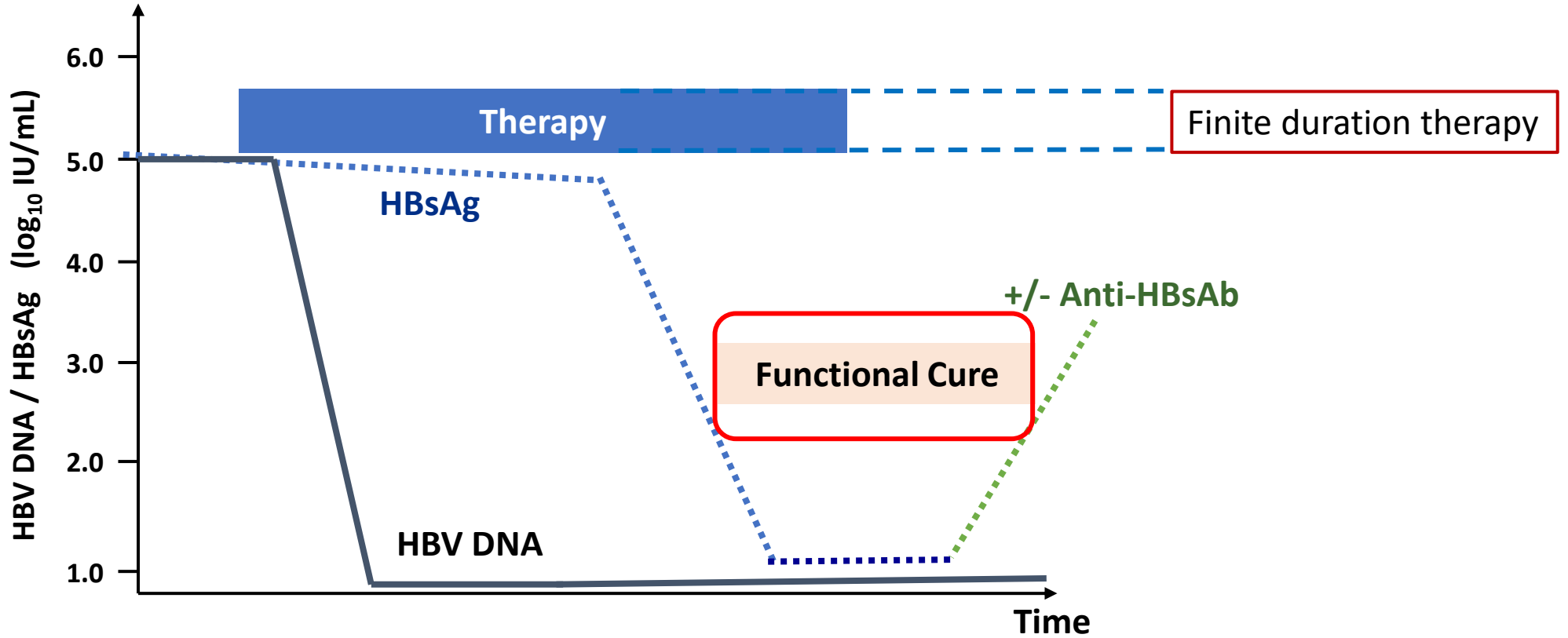
Principales raisons pour ne pas retarder l'initiation du traitement antiviral

- 1) Si la réplication du VHB et l'élévation des niveaux d'ALAT persistent, il existe un risque prouvé de progression vers la cirrhose et le CHC
- 2) Les thérapies antivirales, en particulier avec les NUC, réduisent la charge virale, normalisent les niveaux d'ALAT, induisent une rémission de la maladie et ralentissent la progression de la cirrhose et du CHC.
- 3) Le traitement selon les recommandations actuelles réduit, mais n'élimine pas, le risque de CHC.
- 4) Des études récentes ont montré que le traitement par NUC conduit à une **diminution de l'intégration virale et de l'expression de l'ADN intégré.**

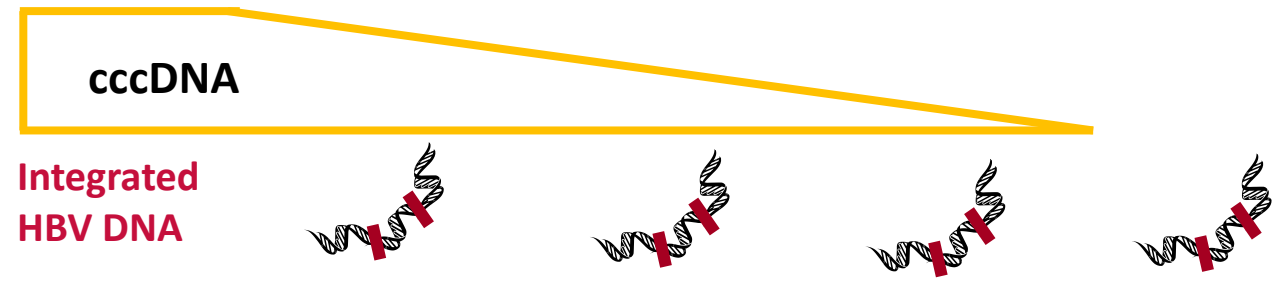
Hsu et al, Gastroenterology 2022, Yu et al, Gut 2024; Zoulim et al, J Hepatol 2024

Vers la guérison fonctionnelle de l'hépatite B

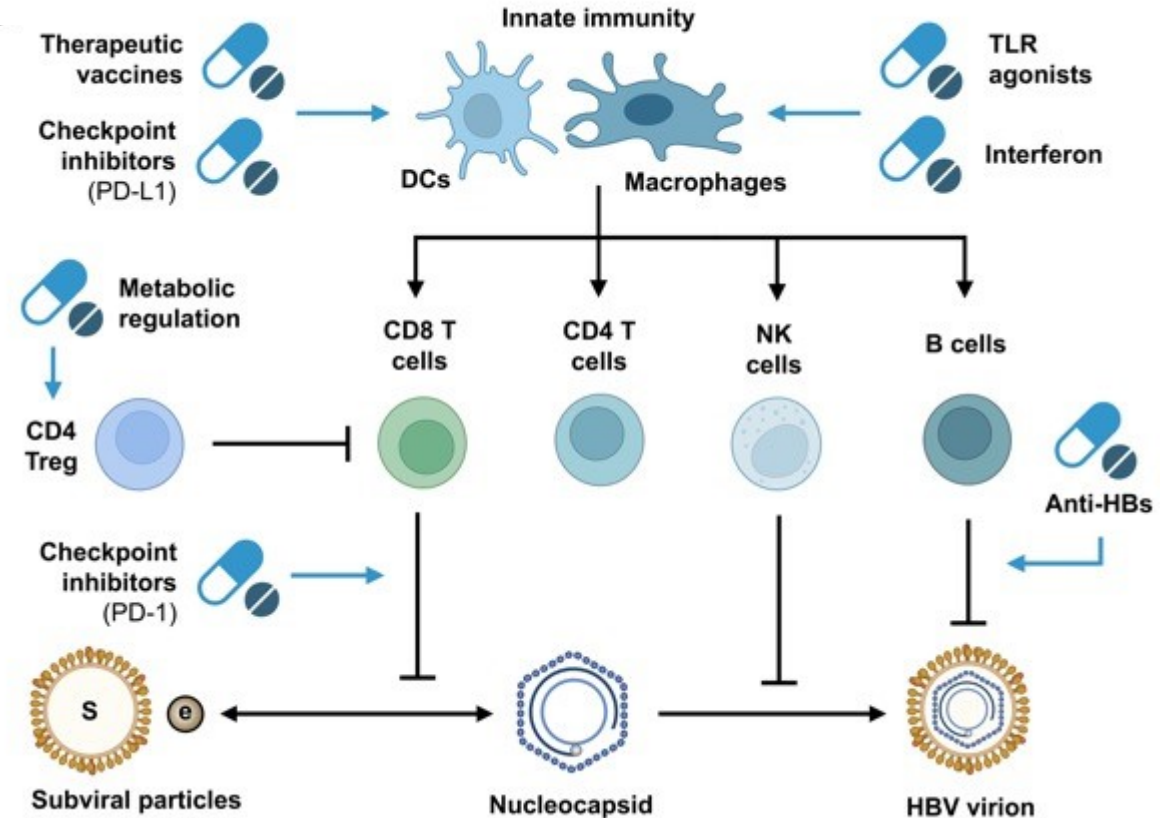
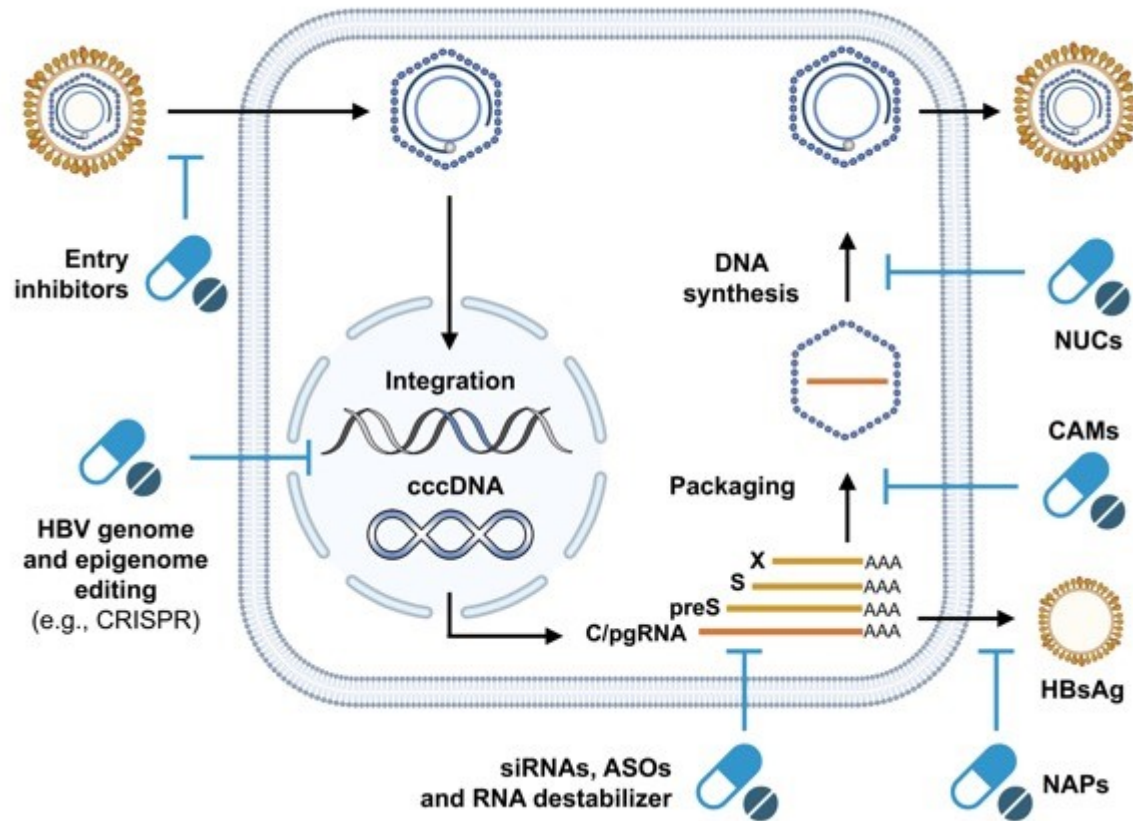
SERUM



LIVER

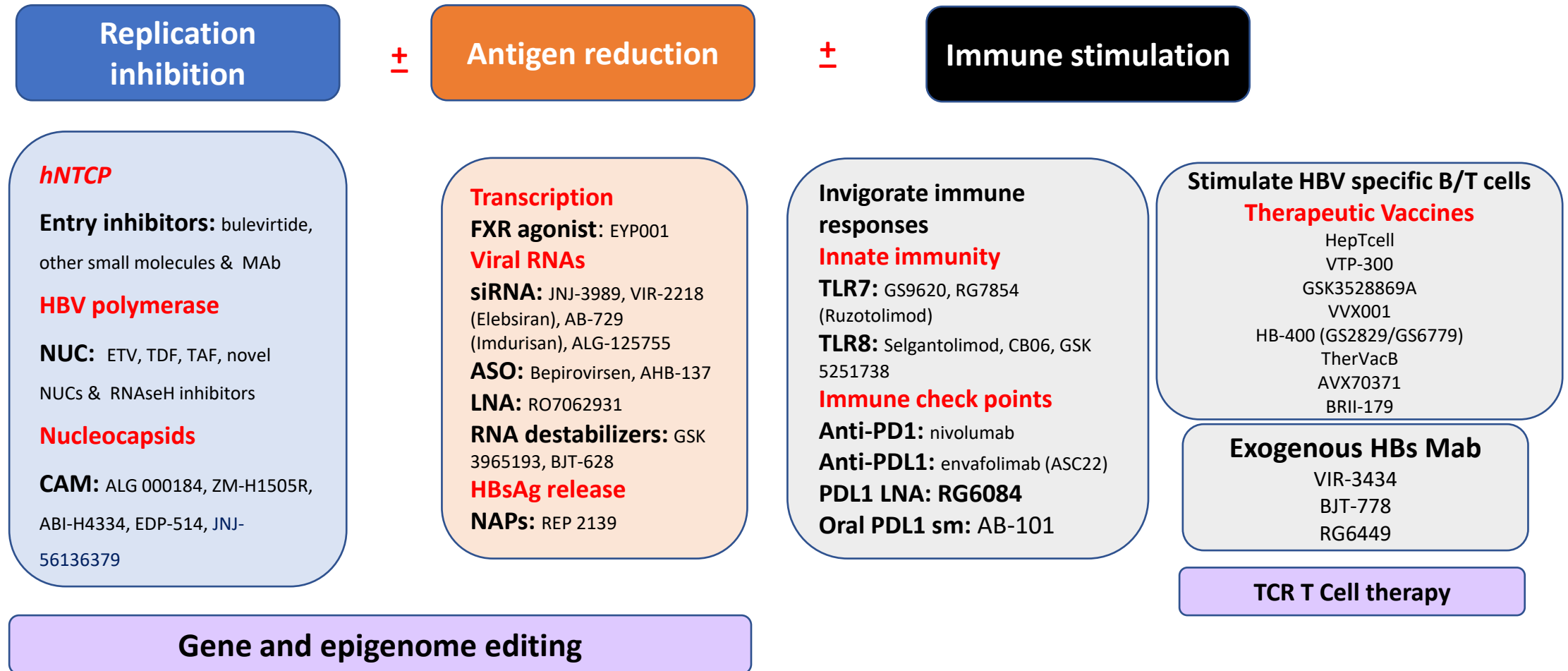


Les nouveaux traitements en émergence



Fanning et al, Nature Reviews Drug Discovery, 2019; Revill et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; Lim SG, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023
 Figure from Roca Suarez A and Zoulim F

Le pipeline des molécules en développement



Développement de molécules: les échecs...



HBV Therapeutic Programs Discontinued 2017-2023

	Year					
	2017	2019	2020	2021	2022	2023
Programs discontinued	Jansen JNJ-6379 (CAM)	Arbutus ARB 506 (CAM)	Sprinbank inarigivir (IM)	Assembly ABI-H2158 (CAM)	Antios stops all HBV programs (new NUC and new CAM)	Johnson & Johnson discontinues all HBV programs (siRNA, CAM, Therapeutic Vaccine)
			Arbutus ARB 452 (RNA destabilizer)	Enanta EDP-721 (RNA destabilizer)	Aligos ALG-020572 (Antisense)	Antios closes
				Gilead EDP 721 (RNA destabilizer) ²	Assembly VBR (vebicorvir),(CAM)	
					Roche RG7907 (CAM)	
(1) Based on Press Releases						

Block T et al, submitted

Développement de molécules: l'espoir d'une guérison fonctionnelle!



- **Oligonucléotide antisense, Bepirovirsen**

- Phase II: *Yuen et al, NEJM 2022*
- **2 études de Phase III mondiales en cours**



- **Phase II combinant NUC + siRNA + PegIFN**

- Phases 2, patients sous NUC: *Yuen et al, Lancet Gastroenterol Hepatol 2024*
- siRNA: elebsiran, xalnesiran, imdusiran

THE LANCET
Gastroenterology & Hepatology

- **Phase II combinant NUC + siRNA + HBs MAb**

- **Nouveaux CAM**

- Phase II en cours

- **Nouveaux vaccins thérapeutiques**

- En association avec des NUCs et/ou SiRNA

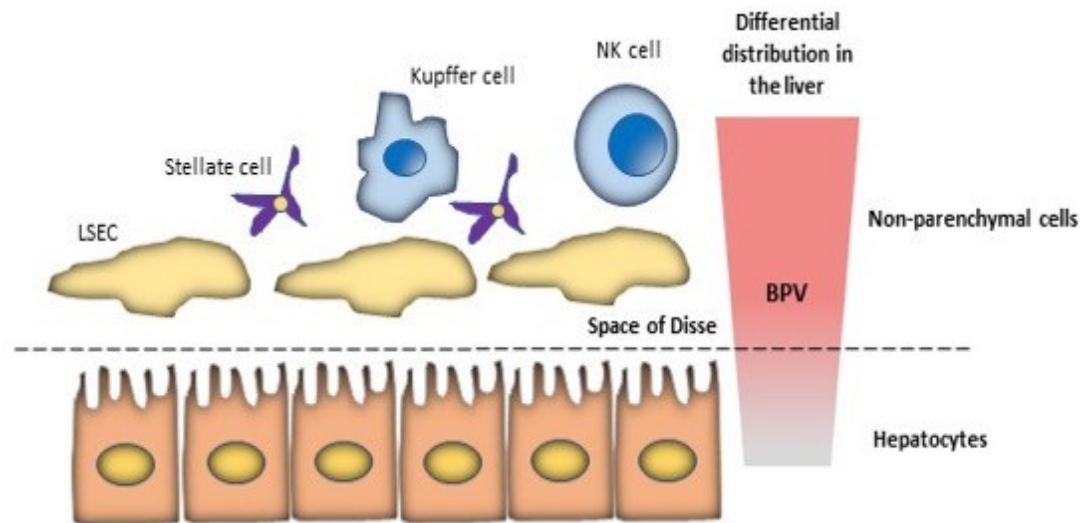
Zoulim F, Lancet Gastroenterol Hepatol 2024

Bepirovirsen un antisense oligonucleotide unique avec un double mode d'action

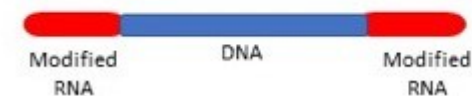
Le bépirovirsén est un oligonucleotide antisens ciblant tous les ARN du VHB, incluant l'ARN pré-génomique, ce qui permet de réduire la production de protéines virales (notamment l'HBsAg), de diminuer l'ADN du VHB et de stimuler le système immunitaire par l'activation de la voie TLR8

Differential distribution of unconjugated ASO in the liver

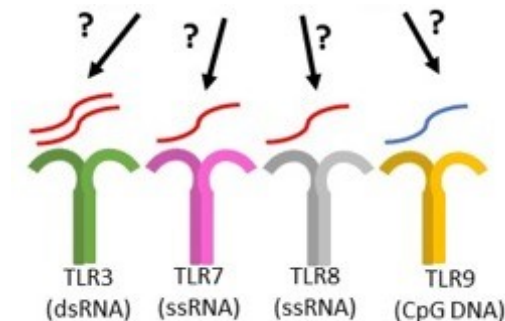
Nonparenchymal cells >>> hepatocytes



Bepirovirsen (BPV)



Potential ligand for PRRs and trigger innate immune response?

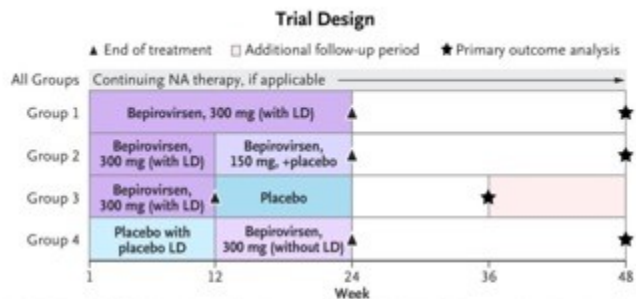


1. Yuen MF, et al. *N Engl J Med* 2022;387:1957–1968; 2. You S, et al. Presented at EASL 2022 (Poster No. SAT439); 3. Ermler ME, et al. Presented at AASLD 2023 (Poster No. 1460-C).

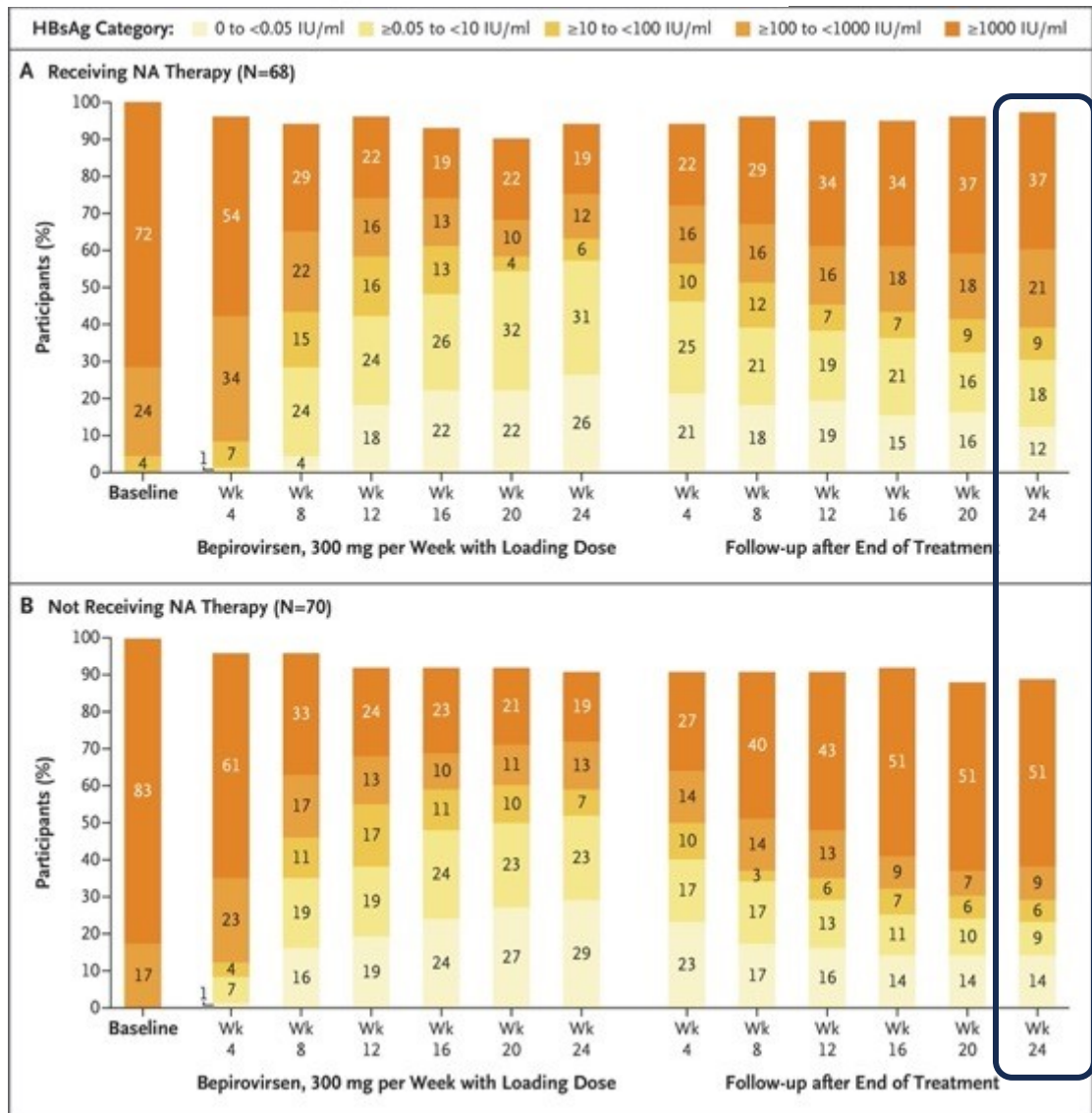
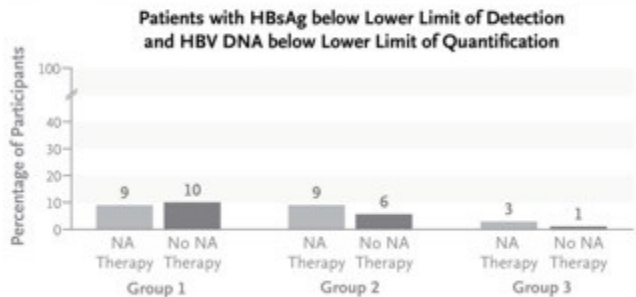
Courtesy of GSK, Dr Shihyun You

RESEARCH SUMMARY

Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection

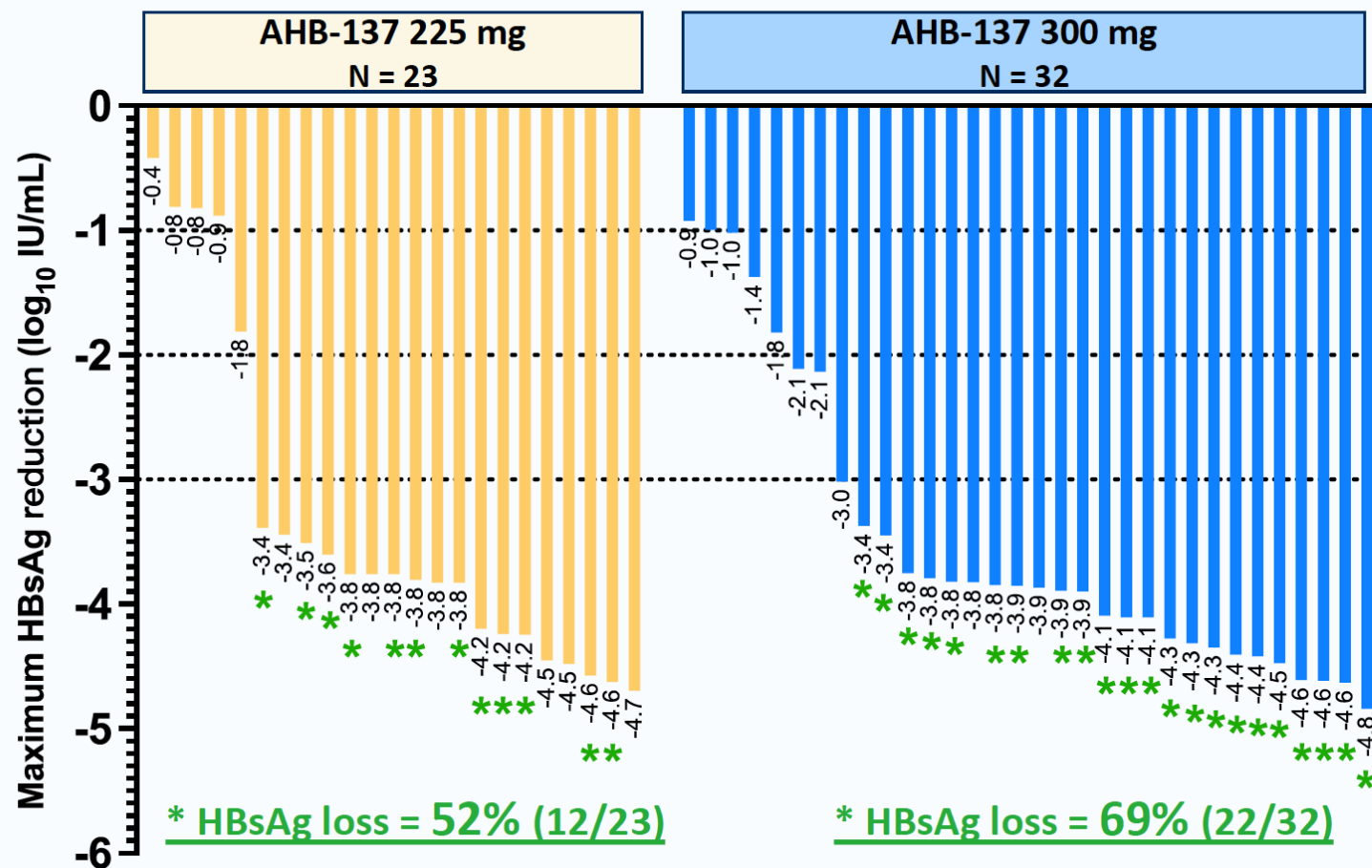


Loading dose (LD) of bepirovirsen (300 mg, in groups 1, 2, and 3) or placebo (in group 4) on days 4 and 11.



HBsAg loss and seroconversion in HBeAg-negative chronic hepatitis B subjects on NA therapy after AHB-137 treatment: preliminary data from an ongoing multicenter, randomized, open-label phase IIa study

Robust HBsAg reduction during AHB-137 treatment



Notes:

* Patients achieved HBsAg loss (HBsAg < LOD [0.05 IU/mL])

- Treatment duration: 17 ~ 24 weeks
- Each bar represents the maximum HBsAg Log₁₀ reduction for each patient

HBsAg reduction	225 mg	300 mg
≥ 1 log ₁₀	83%	94%
≥ 3 log ₁₀	78%	78%
HBsAg loss	52%	69%

Ding et al, AASLD 2024

**Replication
inhibition**

+

**Antigen
reduction**

+

**Immune
Stimulation**

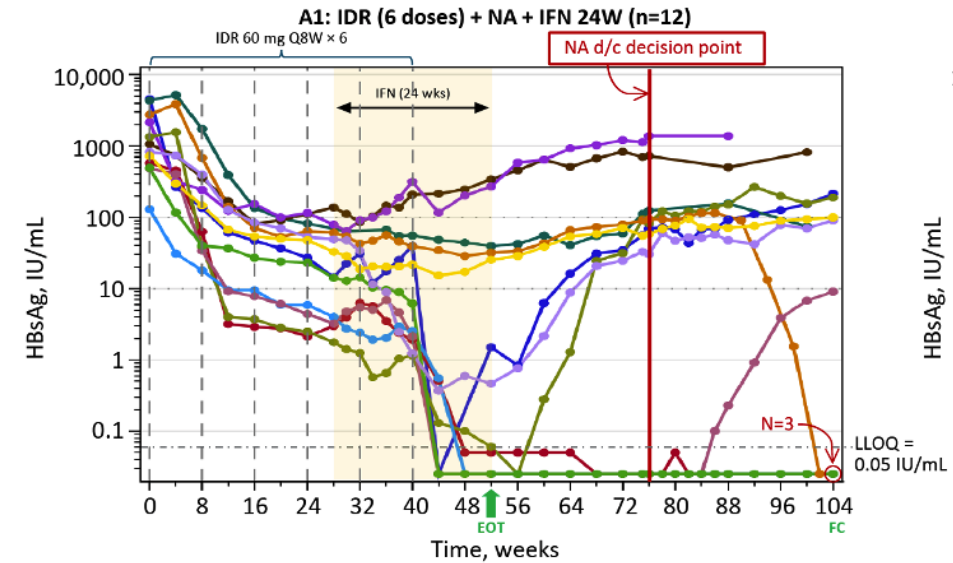
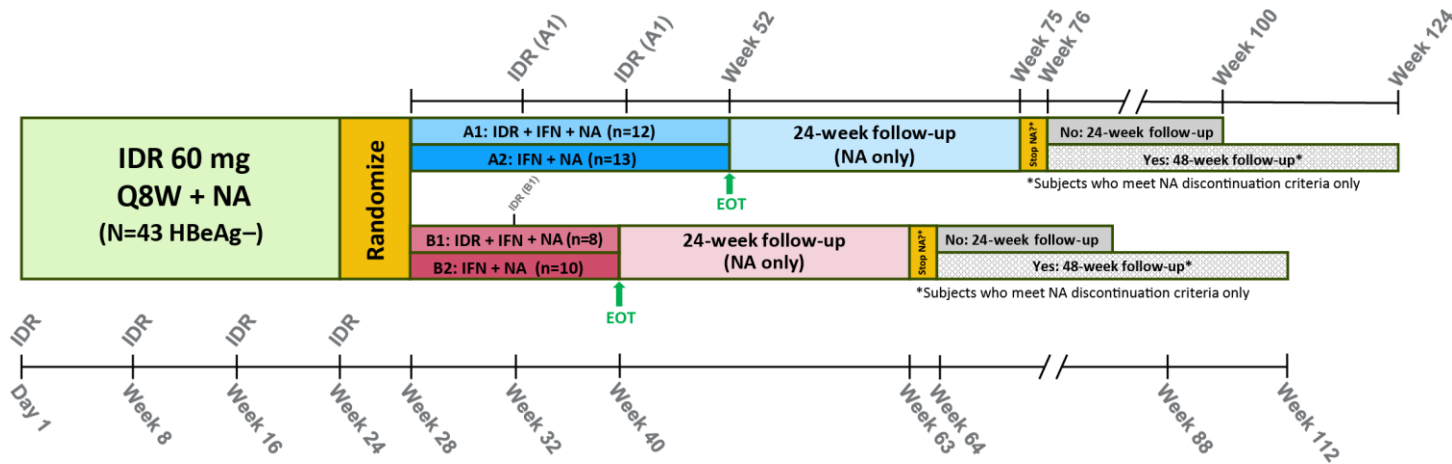
NUC

SiRNA
Elebsiran
Imdusiran
Xalnesiran

Peg-IFNa
Therapeutic Vaccine

Zoulim, Commentary in Lancet Gastroenterol Hepatol 2024

IM-PROVE I: Imdusiran in Combination With Short Courses of Pegylated Interferon Alfa-2a in Virally Suppressed, HBeAg-Negative Subjects With Chronic HBV (CHB) Infection Leads to Functional Cure



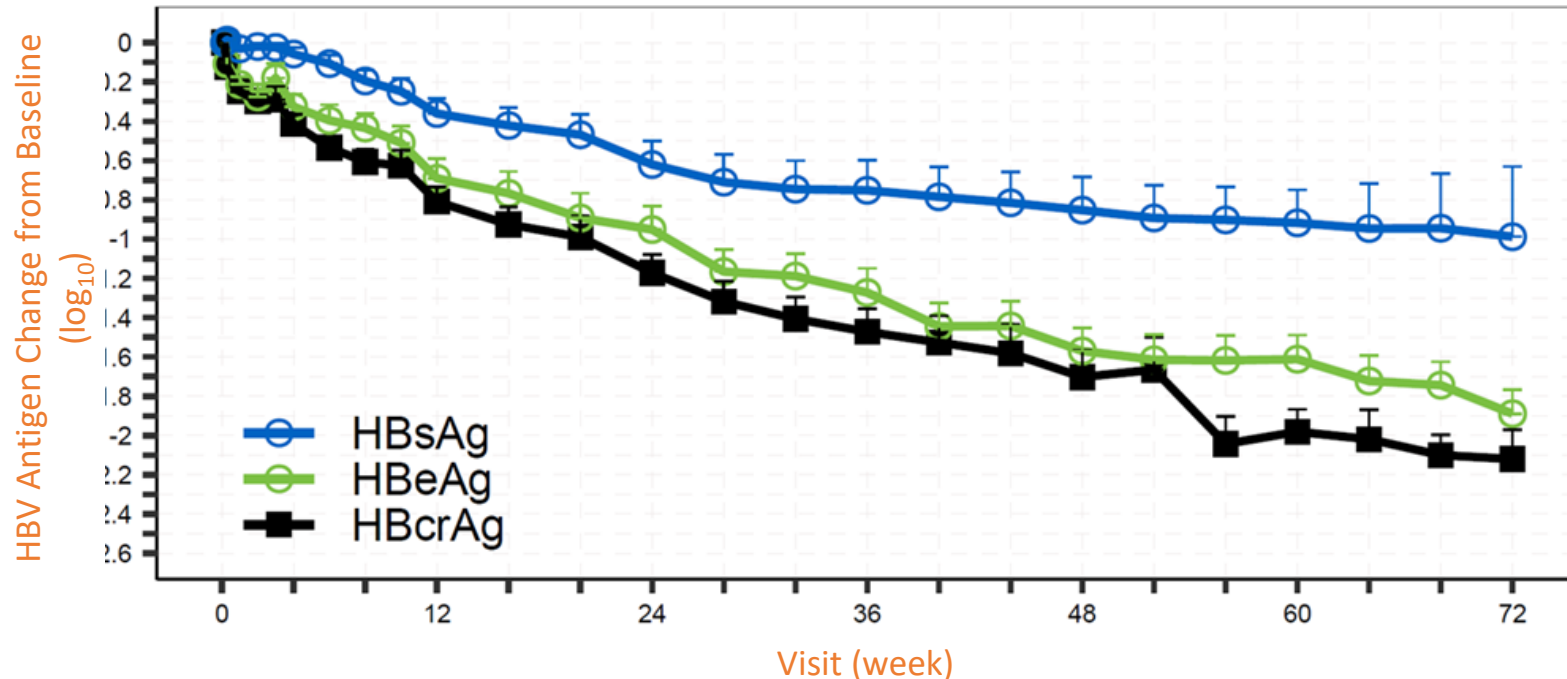
Subjects With HBsAg Loss at Key Time Points

Achieved HBsAg loss (≤ 0.05 IU/mL) at time point, n/N (%)	A1: IDR (6 doses) + NA + IFN 24W N=12	A2: IDR (4 doses) + NA + IFN 24W N=13	B1: IDR (5 doses) + NA + IFN 12W N=8	B2: IDR (4 doses) + NA + IFN 12W N=10
EOT				
All	4/12 (33)	3/13 (23)	0/8	0/10
BL HBsAg <1000 IU/mL	4/6 (67)	2/7 (29)	0/6	0/4
24W Post-EOT				
All	4/12 (33)	2/13 (15)	0/8	0/10
BL HBsAg <1000 IU/mL	4/6 (67)	2/7 (29)	0/6	0/4
FC				
All	3/12 (25)	2/13 (15)	0/8	1/10 (10)
BL HBsAg <1000 IU/mL	3/6 (50)	2/7 (29)	0/6	0/4

BL, baseline; EOT, end of IFN treatment; FC, functional cure; HBsAg, hepatitis B surface antigen; IDR, imdusiran; IFN, pegylated interferon alfa-2a; NA, nucleos(t)ide analogue; W, week.

Yuen et al, AASLD 2024

ALG-000184-201 – Un inhibiteur de capside qui diminue les antigènes viraux chez les patients HBeAg+



HBsAg
HBeAg
HBcrAg

21
21
21

19
19
19

19
19
19

19
19
19

19
19
19

17
17
17

16
16
9

6
6
5

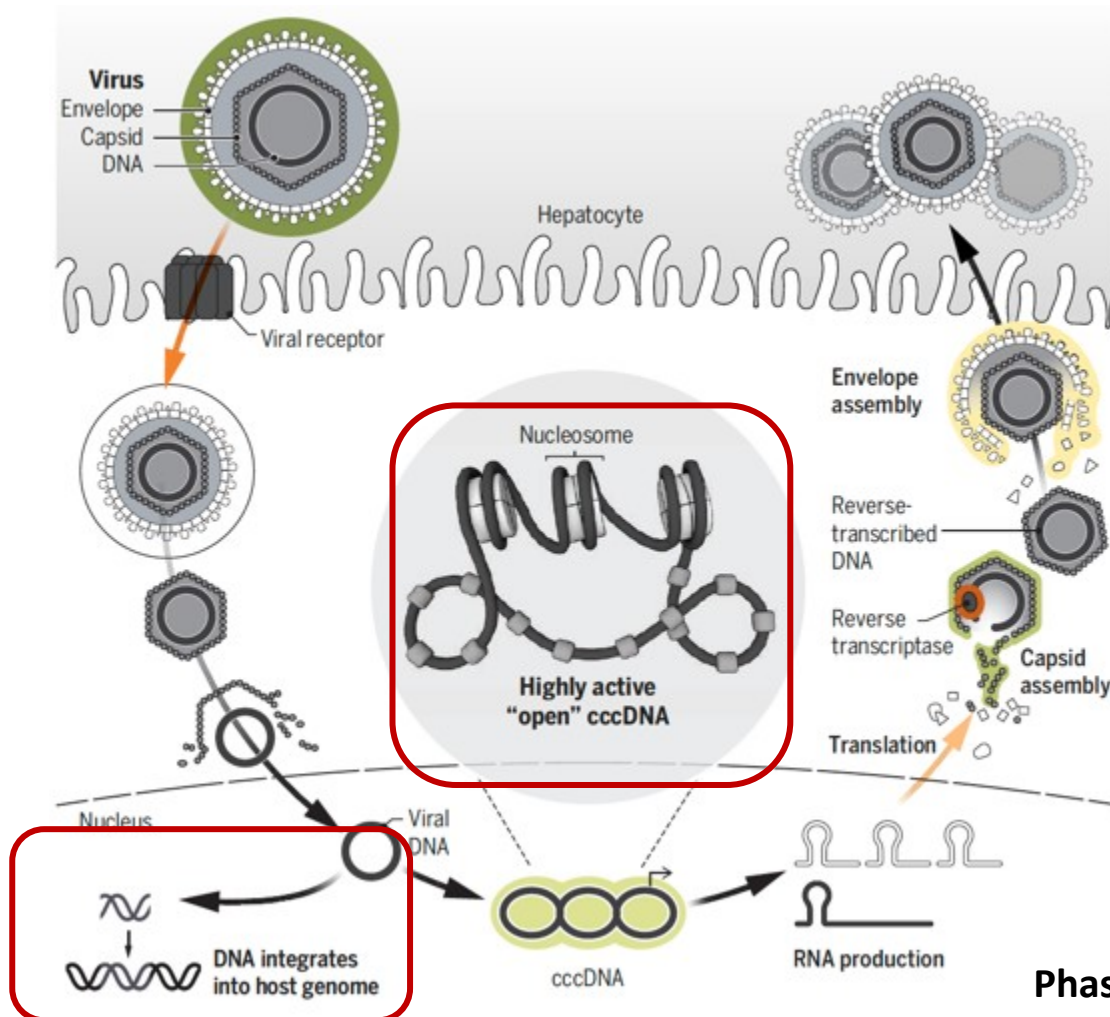
Number of subjects
at each timepoint

Continued substantial HBsAg, HBeAg, and HBcrAg reductions noted with combo through week 72

Mean max declines: 1.0, 1.9 and 2.1 log₁₀ IU/mL, respectively

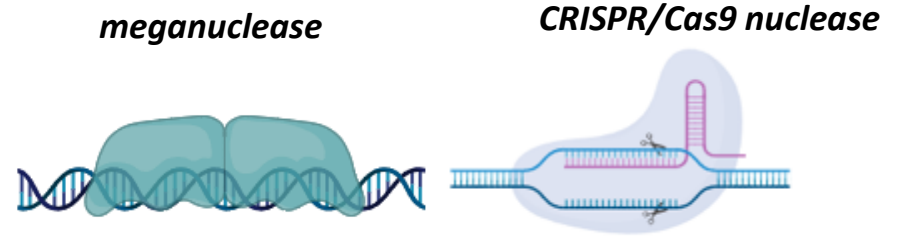
Yuen, M-F. et al.; AASLD 2024.

L'avenir: cibler les deux sources d'AgHBs, le cccDNA et les formes virales intégrées ?

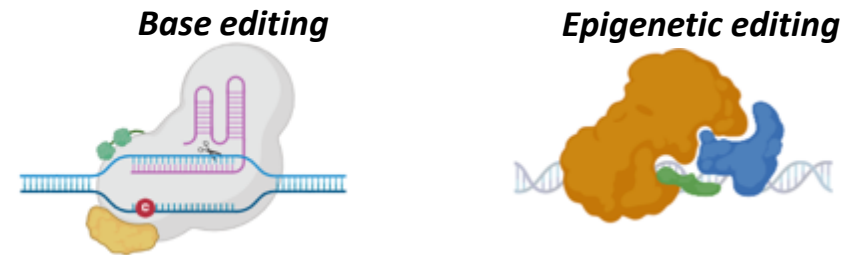


Gene editing & Epigenome editing

dsDNA cleavage



No dsDNA cleavage

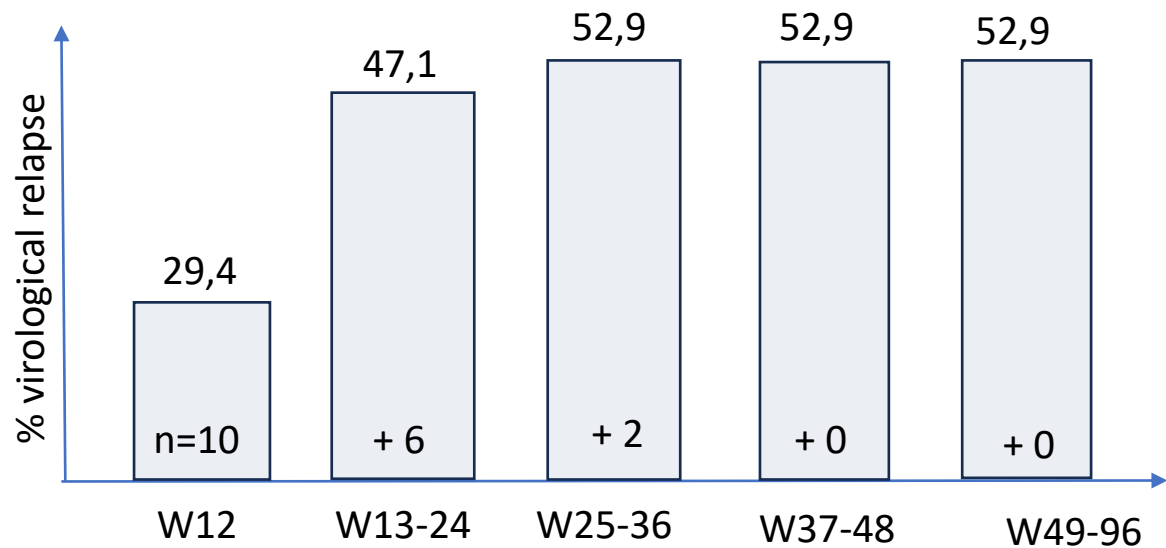


Phase I trials to be started in 2025: Chroma, Excision, Precision, Tune

Cohorte BuleDelta: réponses virologiques après arrêt du traitement par BLV avec ou sans interféron pégylé

Objective: evaluate the prevalence and the factors associated with sustained virological response (SVR) in 34 patients treated with BLV (22 with and 12 without PEG-IFN) and with undetectable or unquantifiable HDV RNA at the end of therapy

Characteristics: 50 % males, 44 years, 77 % with cirrhosis, 21 % HIV-infection, HDV RNA 5,8 log₁₀ IU/mL, median follow-up 18 ± 9 months



Conclusion:

- At W96, sustained virologic response : 47,1 %
- 18 relapses including 88,9 % in the first 24 weeks of follow-up
- No factor was identified to be associated with SVR

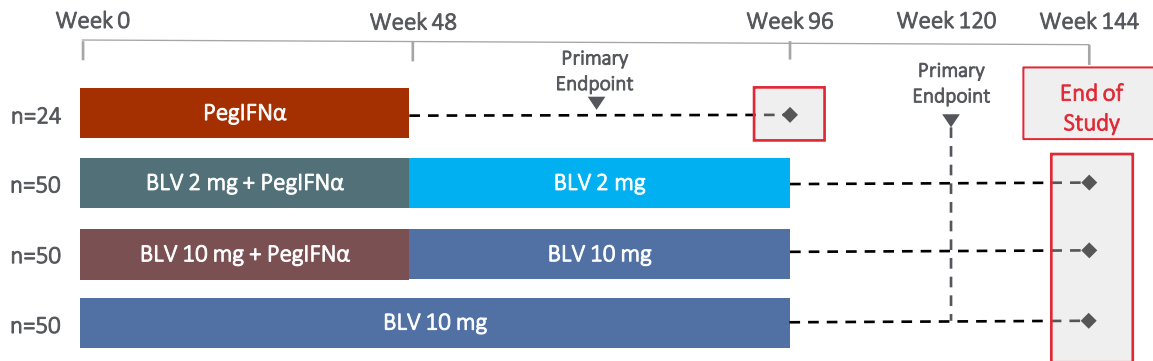
Subic, Fontaine, Zoulim et al, EASL 2024

Hépatite Delta: vers un traitement à visée curative ?

Combinaison de Bulevirtide et d'Interféron pégylé

Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for CHD. Asselah, Zoulim, et al, *N. Engl. J. Med.* 2024,

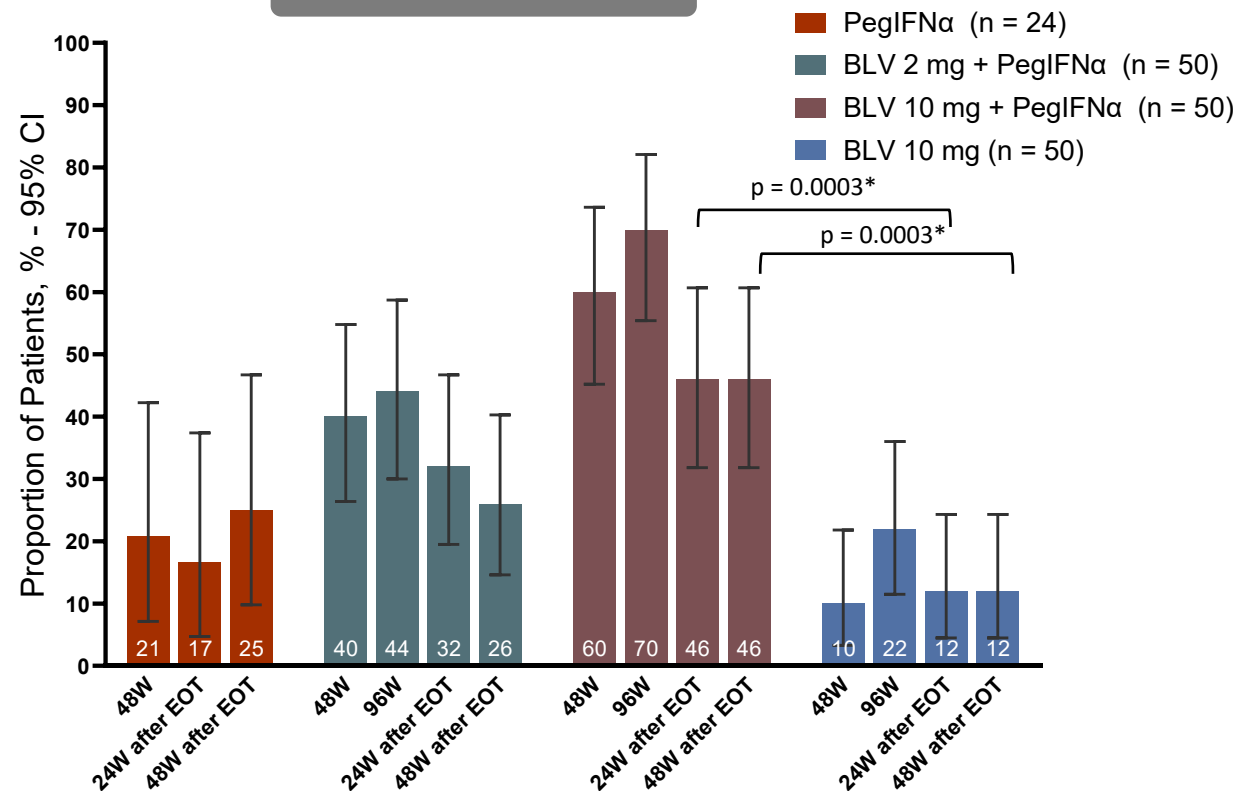
Phase 2b, open-label, multicenter study



Conclusion: BLV 10 mg + PegIFNα

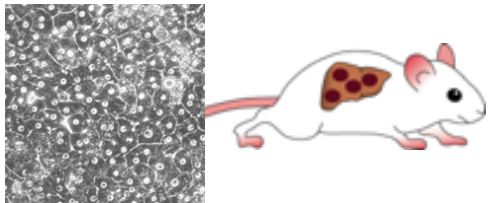
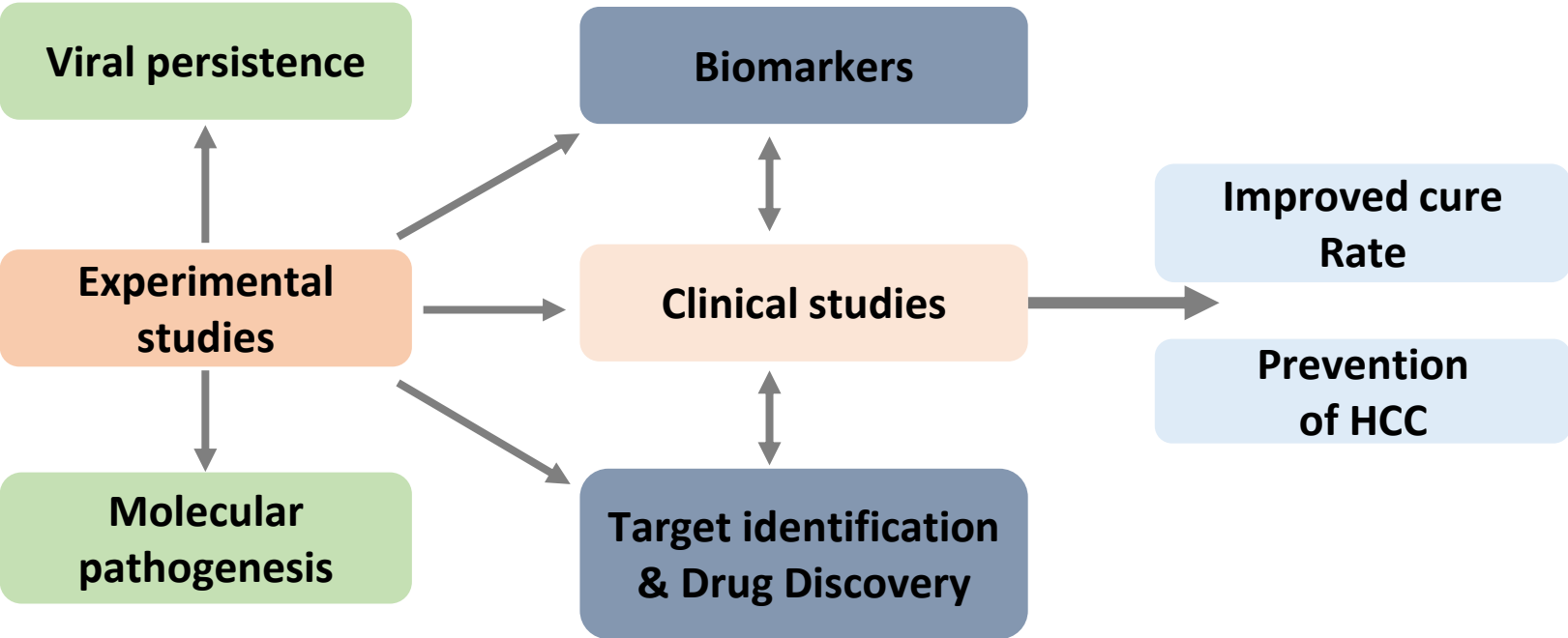
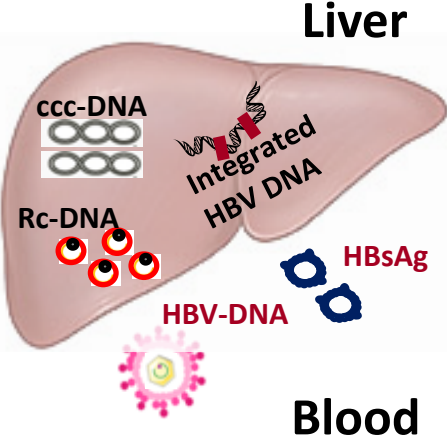
- Higher rates of undetectable HDV RNA vs. BLV 10 mg monotherapy at W24 and W48 after EOT
- Rates of undetectable HDV RNA were maintained between W24 and W48 after EOT

Undetectable HDV RNA**

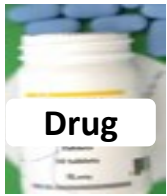


*Primary Endpoint; CI, confidence interval; W, weeks; BLV, bulevirtide; EOT, end of treatment; PegIFNα, pegylated interferon alpha; CHD, chronic hepatitis D; NUC, nucleos(t)ide analogues; ALT, alanine transaminase; SAE, serious adverse events

De la recherche fondamentale vers la clinique pour la guérison



Hepatocyte culture and humanized mouse studies



Drug



Clinical studies

F Zoulim, Henry Stewart Talks 2022

IHU d'Hépatologie: Innover pour guérir les maladies du foie

Les modèles



cell lines



PHH



PCLS



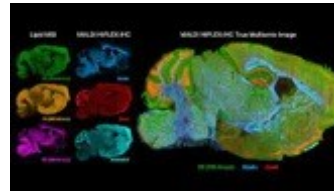
HuHep mice



Patients

Les plateformes technologiques

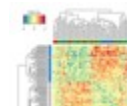
MALDI²-HiPlex IHC



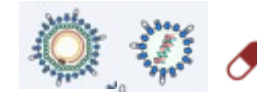
CosMx



nanoString



Les applications cliniques



Réservoir viral
Biomarqueurs
Cibles thérapeutiques

Investigations cliniques

HBV & HDV cure

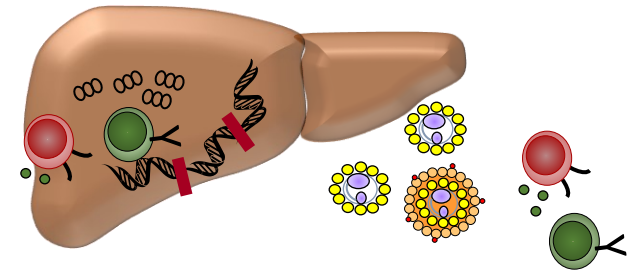
Questions ouvertes en 2024

- **Biomarqueurs**

- Quantifier le réservoir viral hépatique: cccDNA et les formes intégrées
- Signatures immunologiques de guérison ou persistance

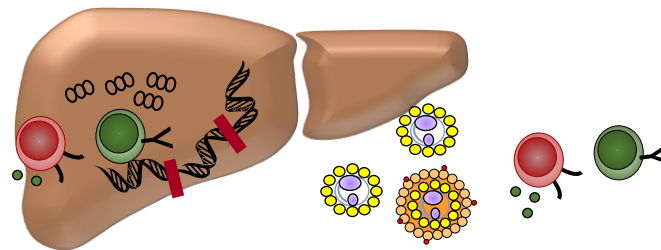
- **Investigations thérapeutiques**

- Ciblage du cccDNA et de l'intégration
- Rééducation des réponses immunitaires adaptatives



Questions ouvertes en 2024 – investigations cliniques

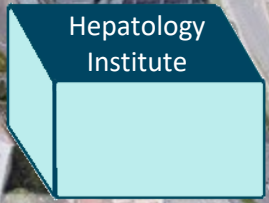
- **Une meilleure classification des patients**
 - Patients dans la zone grise
 - Patients immunotolérants
- **Nouveaux biomarqueurs (et leurs trajectoires) pour la prédiction**
 - Guérison fonctionnelle
 - Rechute ou guérison après arrêt des traitements
 - Complications à long terme: CHC
- **Meilleure stratification des patients dans les essais cliniques**
- **Essais cliniques**
 - Preuves de concept
 - Essais de stratégie
- **Santé publique**
 - Dépistage, accès aux soins, trajectoire de soins
 - Sciences humaines et sociales
 - Implication des patients et associations de patients



Les atouts français pour la recherche sur les hépatites !



Remerciements

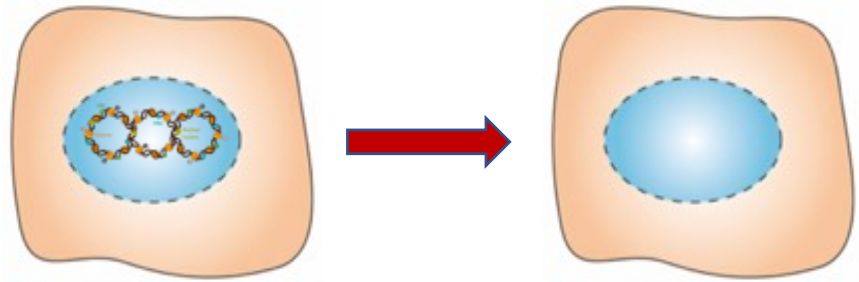


Contact us at <https://ihu-hepatolyon.fr>



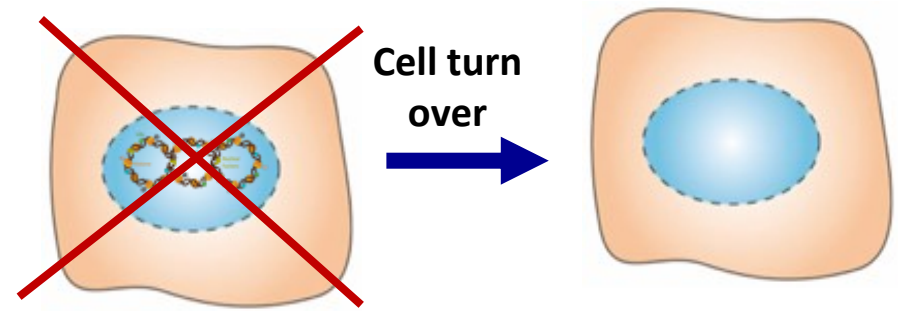
Les concepts clés de la guérison

Curing infected hepatocytes



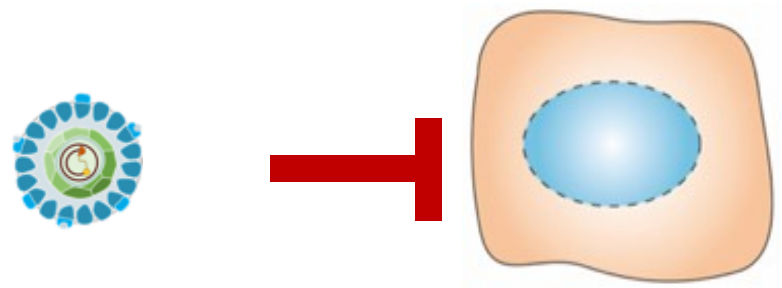
- Viral targets
- Antiviral state
- Targeting cccDNA

Specific killing of infected cells



- HBV specific T cells
- Inducing specific cell death
- Restoring & stimulation of adaptive immunity

Protecting non infected cells



- Virus neutralization
- Antiviral state

Figure from F Zoulim, ICAR 2023