

# פיתוח תרופות חדשות לטיפול בהפטיטיס-C הכנס השנתי של "עלה"

יום ששי, 3.9.04



# XTL Biopharmaceuticals Ltd.

- נוסדה בשנת 1993
- טכנולוגיה נרכשה ממכון ויצמן למדע
- חברה סחירה בבורסה של לונדון
- מעבדות ומשרדים בישראל
- משרדים בארה"ב
- כ- 60 עובדים



[www.xtlbio.com](http://www.xtlbio.com)

# תוכניות פיתוח ב- XTL

● HepeX-B - טפול במושתלי כבד עקב HBV

● HepeX-C - טפול במושתלי כבד עקב HCV

● HepeX-C Sm - טפול בחולים כרוניים

● פתוח תרופות אנטי-בקטרליות למנוע הדבקה של חיידקים

(PA, Staph)

# מערכת ה-Trimera™



**שלב 1**

קרינה לחיסול מערכת  
החיסון העצמית

**שלב 2**

הוספת מח עצם של עכבר  
חסר מערכת חיסון

**שלב 3**

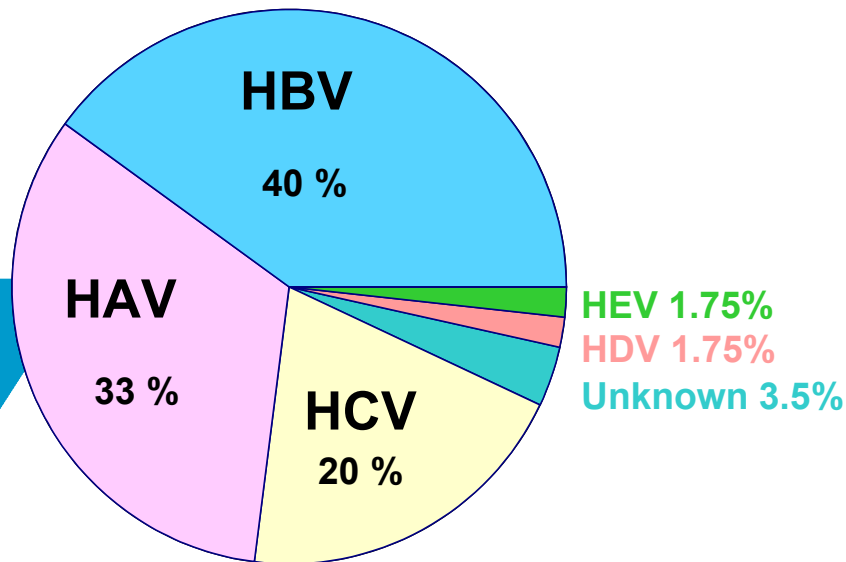
הוספת תאים  
או רקמות  
אנושיות



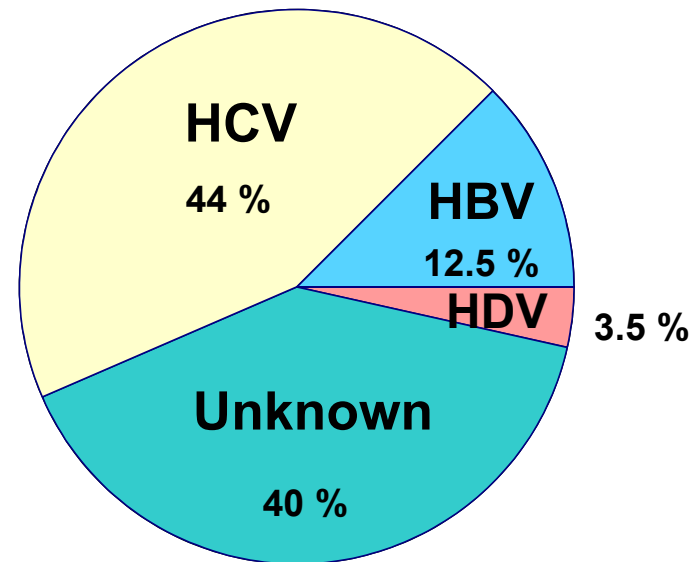
# הפטיטיס C תוכניות פיתוח

# Viral Hepatitis

The Hepatitis group includes more than 5 viruses: Hepatitis B and C are the dominant chronic infections



**Acute Viral Hepatitis**



**Chronic Viral Hepatitis**

# פגיעה בתפקודי הכבד

- סינון וסילוק רעלים.
- ייצור חלבונים ומזון.
- אגירת מזון (סוכר).
- ויסות ריכוז הסוכר בגוף.
- הפיכת מזון לאנרגיה.
- ויסות מאגר השומן.
- אחסון ברזל.
- עזרה בהגנה מזיהומים וסילוק בקטריות מהמערכת.

# כיצד נדבקים במחלה

● מתן עירוי דם נגוע בוירוס.

● מתן תרופות שמקורן במוצרי דם.

● שימוש בסמים.

● מעבר מאם לילוד.

● השתלות אברים שהיו נגועים.

● עבודה רפואית בלתי תקינה.

● יחסי מין.

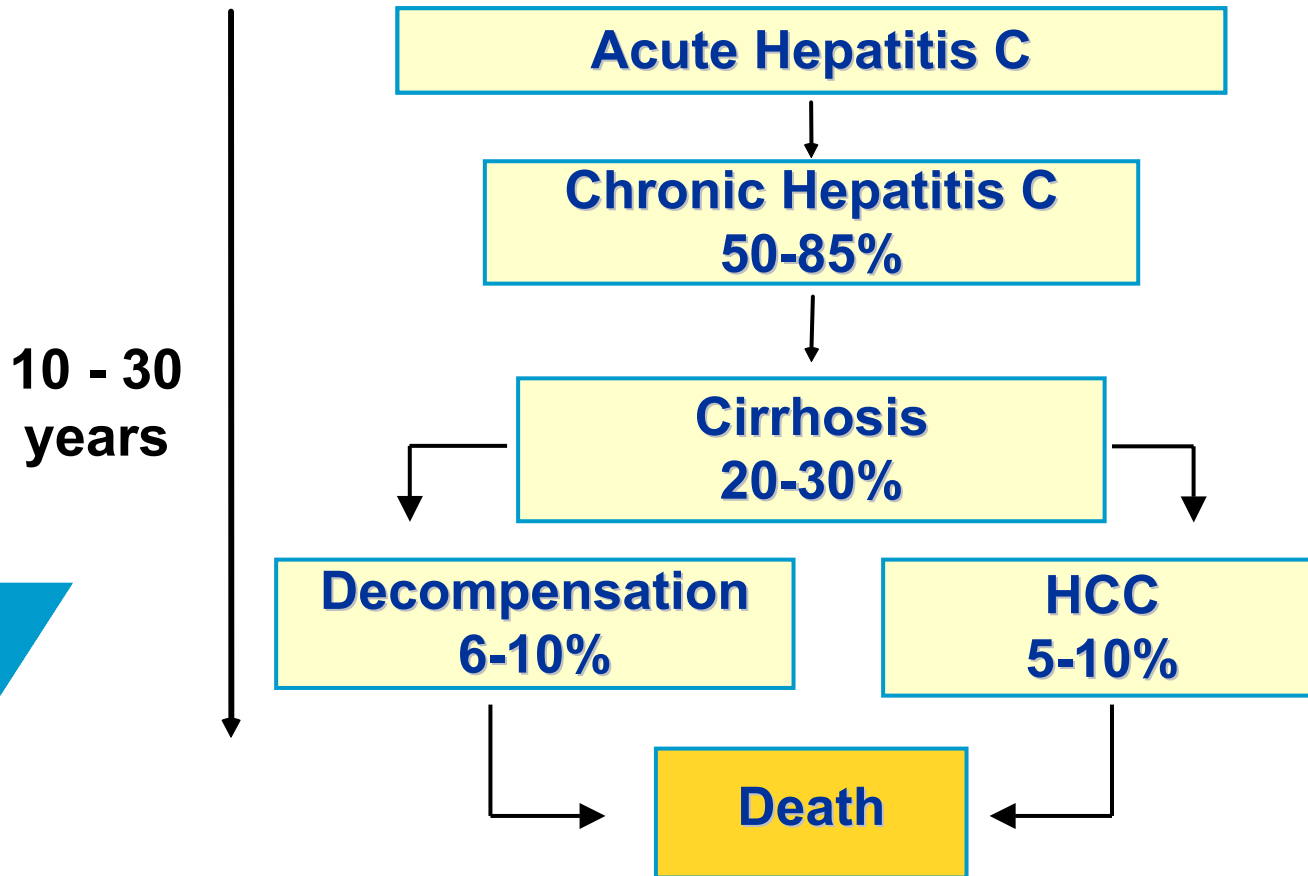


# בדיקות למחלה

- **בדיקת נוגדנים כנגד הוירוס.**
- **בדיקה לנוכחות הוירוס.**

# Hepatitis C Infection

Alberti & Benvegnu / Journal of Hepatology 38 (2003) S104-S118

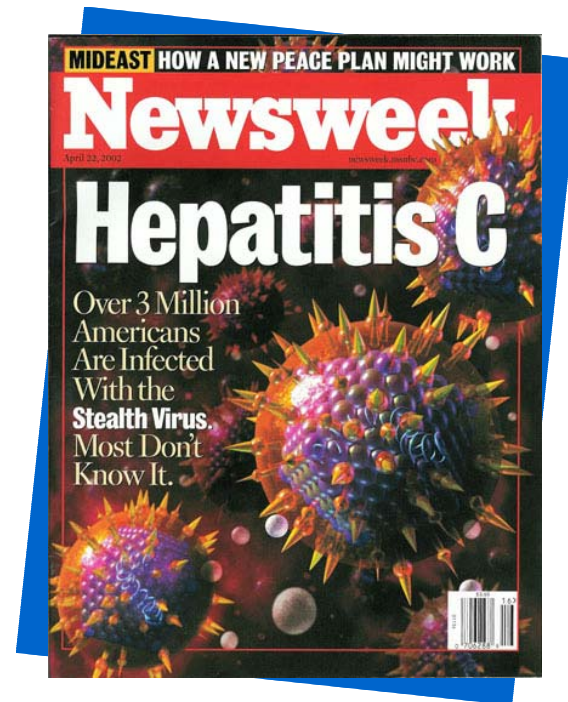


- ❖ Over 170 million chronically infected patients worldwide.
- ❖ There are 30,000 new infections each year in the USA alone.

# Hepatitis C Liver Transplants

**“As the hepatitis C epidemic wreaks its slow-motion havoc, demand for liver transplants is expected to jump by 500 percent by 2008.”**

**Newsweek Cover Story  
April 22, 2002**



# טפול כנגד הפטיטיס-C

● חולים כרוניים:

אינטרפרון  $\alpha$   
אינטרפרון  $\alpha$  + ריבוירין  
PEG אינטרפרון  $\alpha$  + ריבוירין

● מושתלי כבד:

אין תרופה למניעת הדבקה

● תרופות בפיתוח:

מעכבי אנזימים וירליים  
Ribozymes  
IRES  
Antisense  
siRNA

# טיפולם ניסיוניים

● אמנטדין – תרופה כנגד שפעת. בשילוב עם אינטרפרון וריבוירין עשויה לשפר את רמות התגובה.

● היסתמין – בשילוב עם אינטרפרון וריבוירין עשוי לשפר רמות תגובה.

● תרופות חדישות אחרות נמצאים בשלבי פיתוח ראשוניים.

# תרופות חדשניות בפיתוח

- BILN-2061: מעכב פרוטאז של HCV (Boehringer Ingelheim)
- R803: מעכב פרוטאז של HCV (Rigel)
- VX-950: מעכב פרוטאז של HCV (Vertex)
- NM-283: מעכב פולימרז של HCV (Idenix)
- IMPDH: מעכב ייצור נוקלאוטידים בשילוב עם אונטרפרון (Vertex)
- IDN-6556: מעכב מוות של תאים (Idun)
- JTK-109-003: מעכב פולימרז של HCV (Japan Tobacco)

# מניעת הדבקה ע"י נוגדנים

ניסויים פרה-קליניים תומכים בעיקרון בו ניתן להשתמש בנוגדנים על-מנת למנוע הדבקה חוזרת של כבד מושתל.

ניסויים קליניים בהם משתמשים בנוגדנים כתרופה מונעת:

**HCV-IG**

**Cangene**

**Civacir**

**Nabi**

**HCV-AB 68**

**XTLbio**

# אתגרים בפתוח תרופות כנגד HCV

- הגנום של HCV משתנה במהירות וכבר התגלו 6 גנוטיפים והרבה זנים.
- HVR1 – אזור על חלבון המעטפת של הוירוס אשר משתנה בקצב מהיר.
- HCV מדביק רק תאי כבד אנושיים. שימפנזים הם החיה היחידה אשר יכולה להיות מודל מתאים.
- אין מערכות תאיות בתרבית רקמה אשר מאפשרים מחקר על הוירוס.
- אין מדע לגבי האנטרקציות בין הוירוס והתאים האנושיים.
- אין ראגנטים וקיטים המאפשרים מדידות מהימנות למחקר יעיל.



# מסלול לפתוח תרופות

- כלים לבדיקת יעילות תרופות.
- כלים לפיתוח נוגדנים ותרופות אחרות.
- הערכות פרה-קליניות.
- פתוח קליני.

# כלים להערכת יעילות של תרופות

**בדיקה ביוכימית (סריקה ראשונית)**

**מערכות של תרביות רקמה (פעילות בתרבית)**

**HCV-Trimera™ (פעילות בתוך חיה)**

# HepeX-C SM

פיתוח תרופה לטיפול בחולים כרוניים



# קריטריונים לבחירת תרופות יעילות

- פעילות גבוהה כנגד האנזים או הוירוס.
- רעילות נמוכה לגוף האדם.
- מסיסות גבוהה וחדירות סבירה.

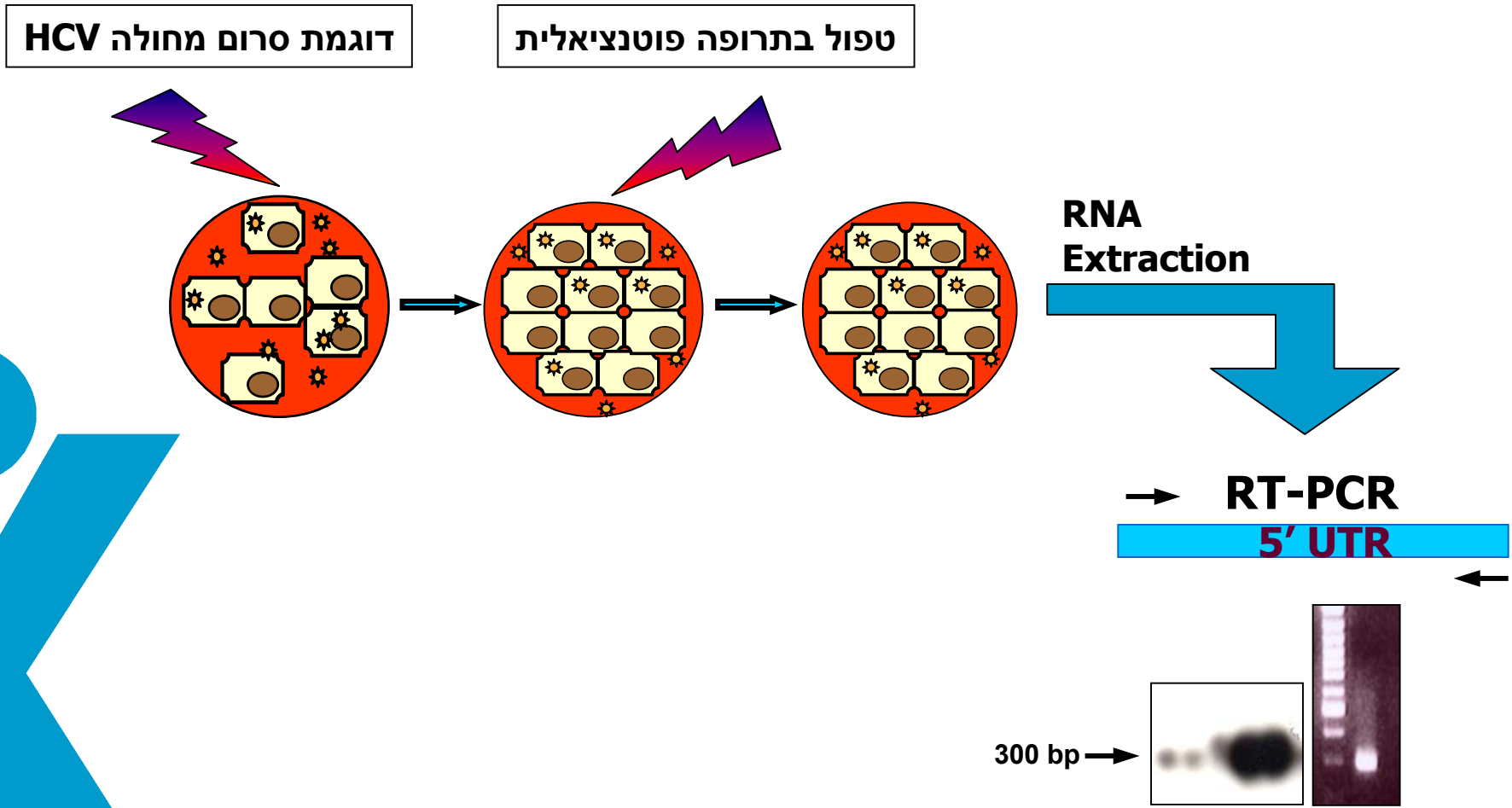
# סריקת חומרים

- יותר מ- 1,000 תרכובות המייצגות שלוש משפחות כימיות נסרקו ליכולתם לעכב את האנזים פולימרז של HCV.

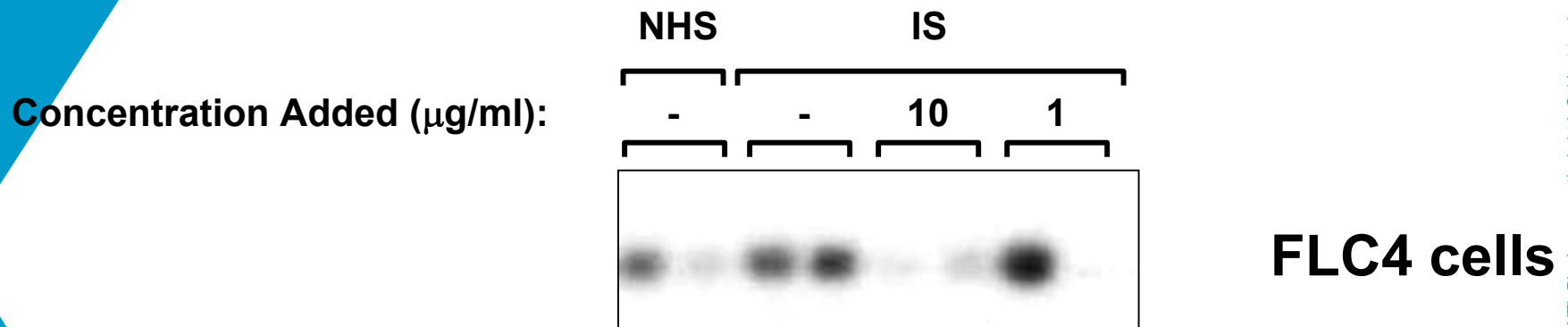
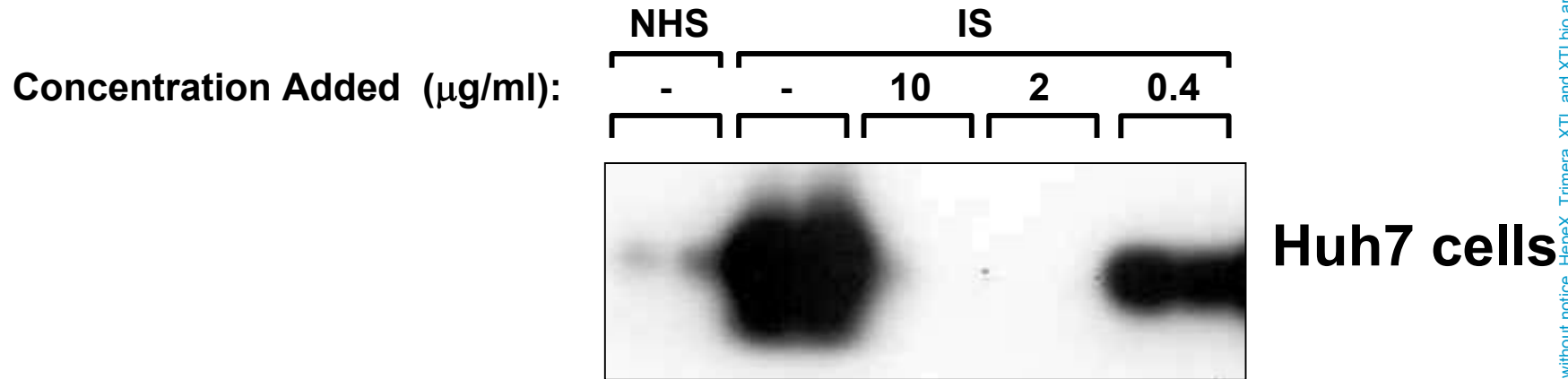
- 15 חומרים נמצאו מתאימים בהיותם פעילים ולא רעילים.

- 2 תרכובות, BC 2125 ו- BC 2329, נלקחו להמשך בדיקות בתרביות רקמה ובחיות מודל.

# פתוח מערכת תאית לזיהום ב-HCV



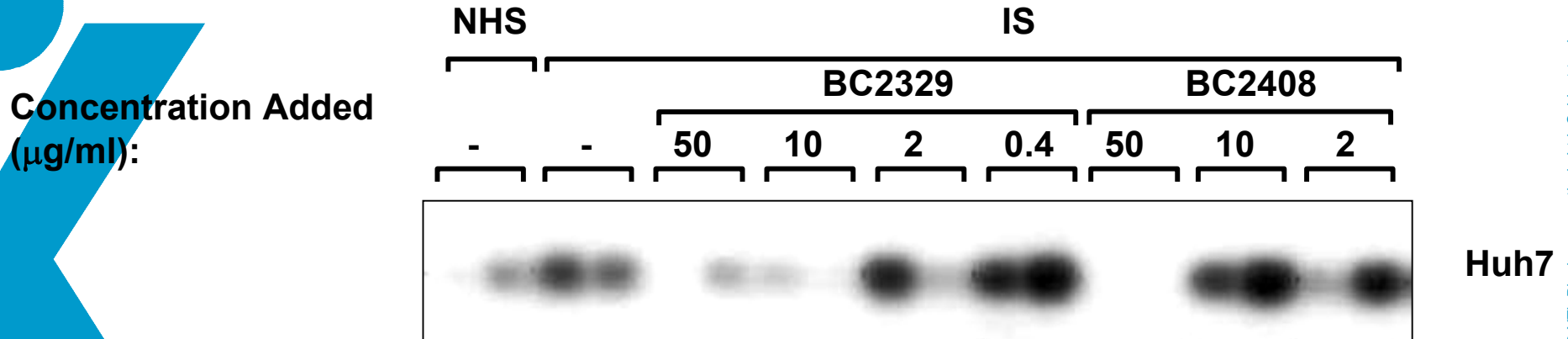
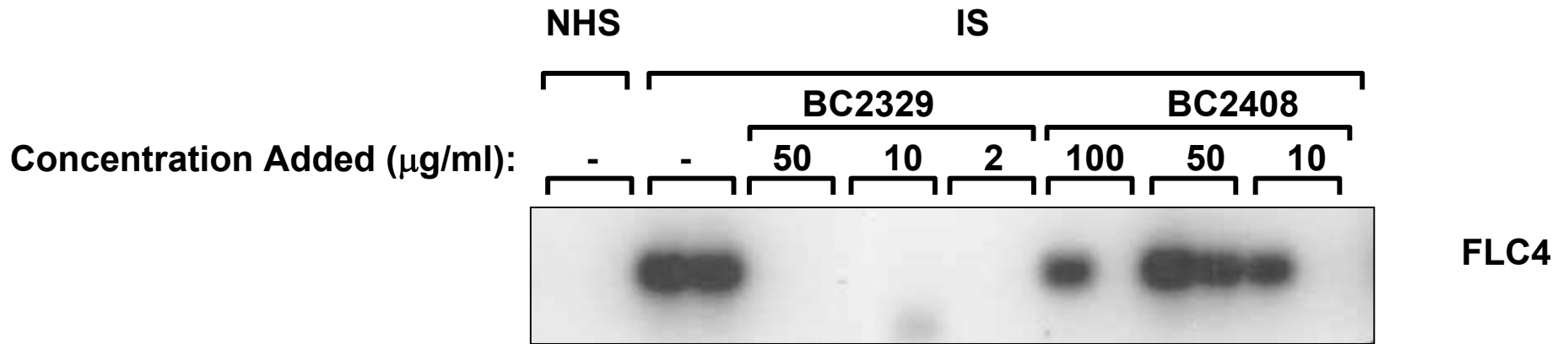
# Effect of Compound BC2125 on HCV RNA Levels



NHS: Normal Human Serum

IS: Infectious Serum

# Effect of Compound BC2329 on HCV RNA Levels

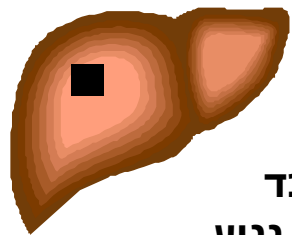


NHS: Normal Human Serum  
IS: Infectious Serum



# HCV-Trimera™ Model

Human Liver Tissue



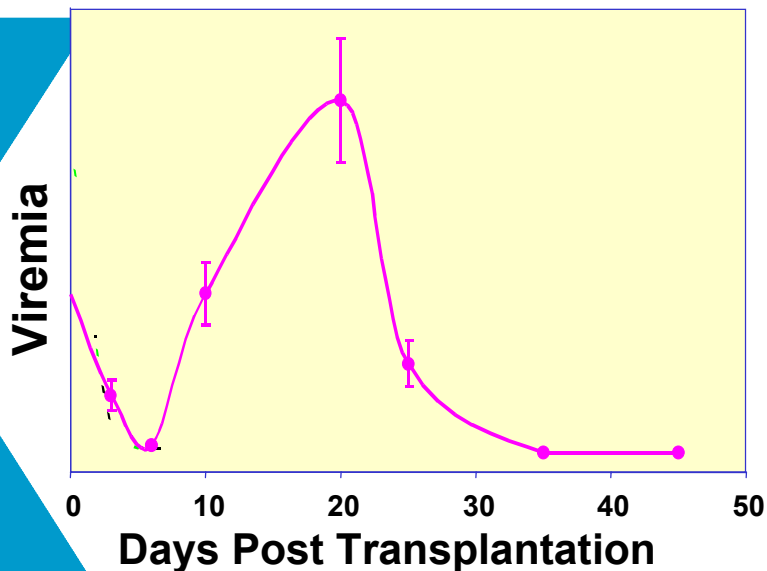
הדבקת כבד  
בעזרת סרום נגוע



השתלת כבד נגוע בתוך  
עכבר Trimera™

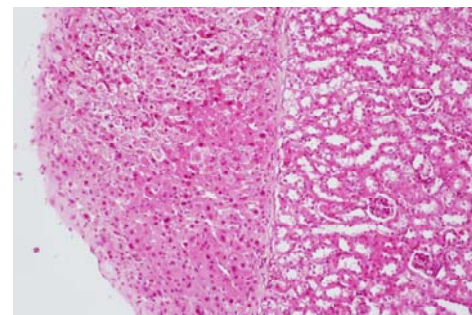


התפתחות הוירוס בתוך העכבר



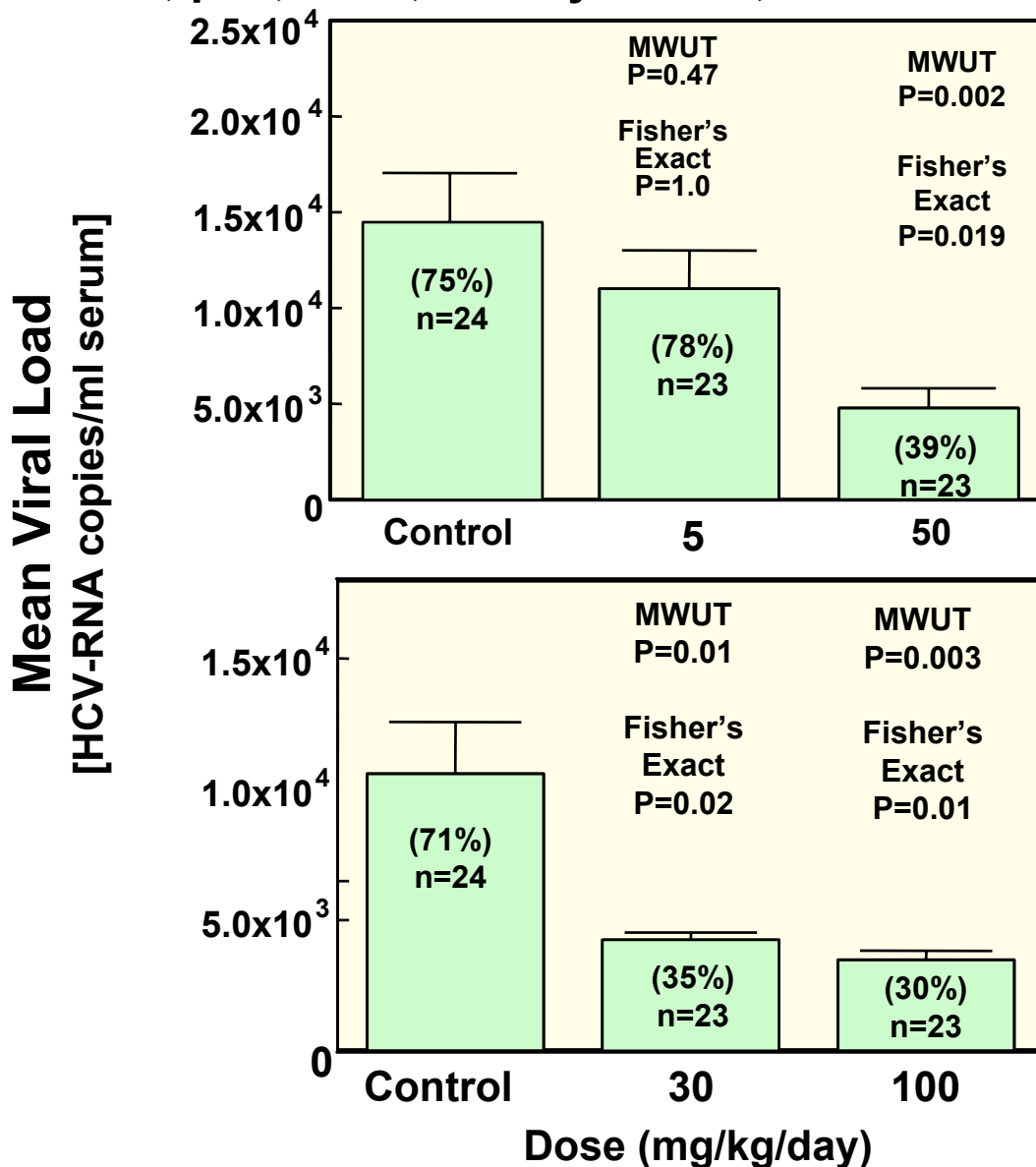
רקמת כבד אנושית

כלית עכבר

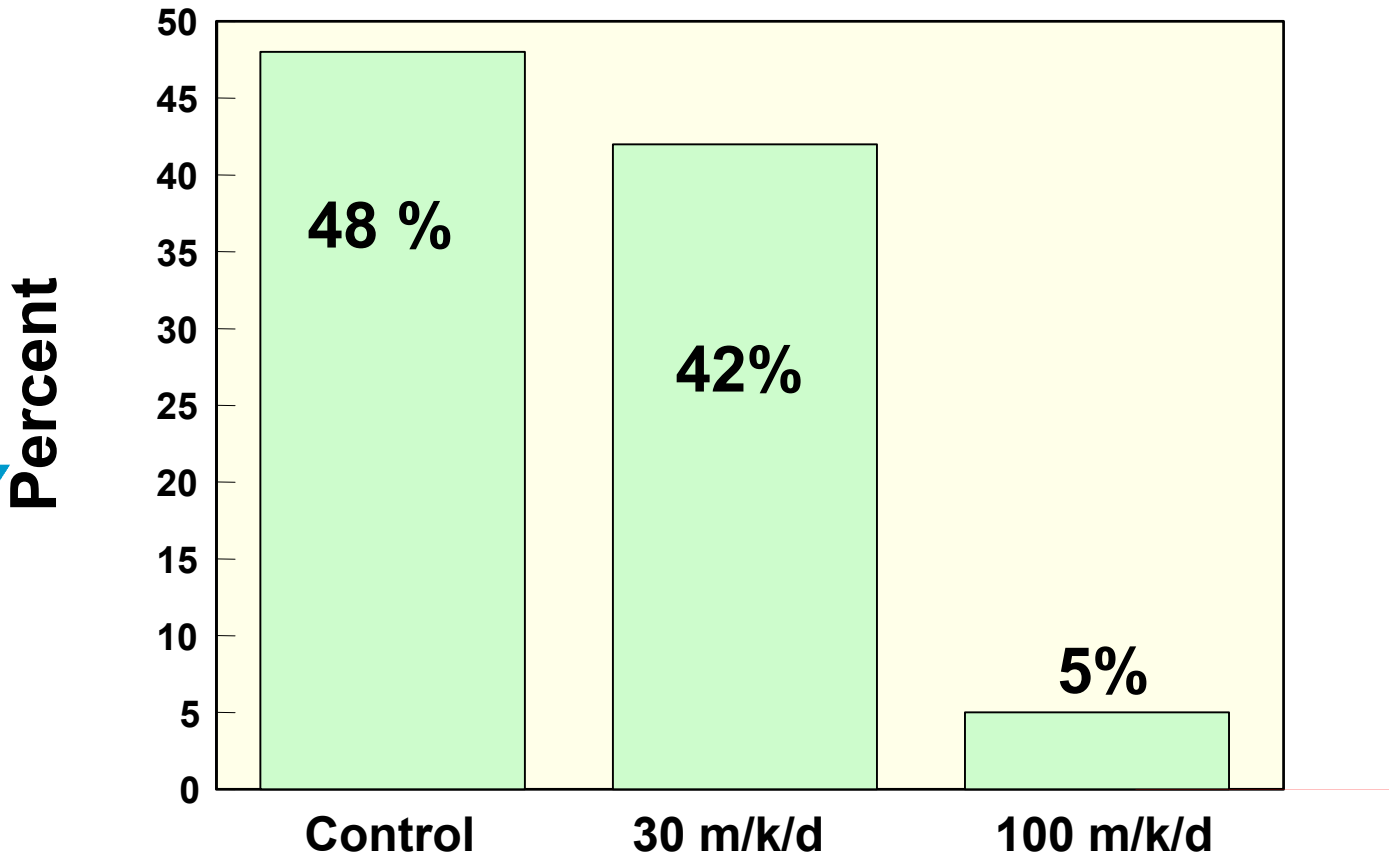


# In Vivo Activity: Effect of BC2125 on HCV-Trimera™ Mice

(Treatment, p.o., b.i.d., on Days 10-17; HCV-RNA tested on Day 18)



# Percent of HCV-RNA Positive Mice after Oral Administration of BC 2329



# Oral Toxicity Studies with BC2125 (14 Days)

	<b>Mice</b>	<b>Rats</b>
<b>Lethal Dose</b>	<b>1,000 mkd</b>	<b>250 mkd</b>
<b>100% Survival</b>	<b>250 mkd</b>	<b>50 mkd</b>
<b>Blood Chemistry*</b>	<b>Normal</b>	<b>Normal</b>
<b>Appearance*</b>	<b>Normal</b>	<b>Normal</b>
<b>Weight Loss*</b>	<b>No</b>	<b>No</b>
<b>Necropsy*</b>	<b>Normal</b>	<b>Normal</b>
<b>Histopathology*</b>	<b>Normal</b>	<b>Normal</b>

**Mice were administered with 0, 50, 250, and 1,000 mg/kg/day (b.i.d.)**

**Rats were administered with 0, 50, and 250 mg/kg/day (b.i.d.)**

**\* For the non-lethal dosing schedule**

# מסקנות

● פותחה מערכת תאית בעלת ערך רב לבדיקת יעילות תרופות.

● פותח מודל בחיה שהוא יעיל ביותר לבחירת תרופה יעילה.

● גילינו תרכובות יעילות אשר מעכבות שכפול של HCV.

ניסויים קליניים לפחות באחת מן התרכובות יחלו בתחילת השנה הבאה.



# HepeX-C™

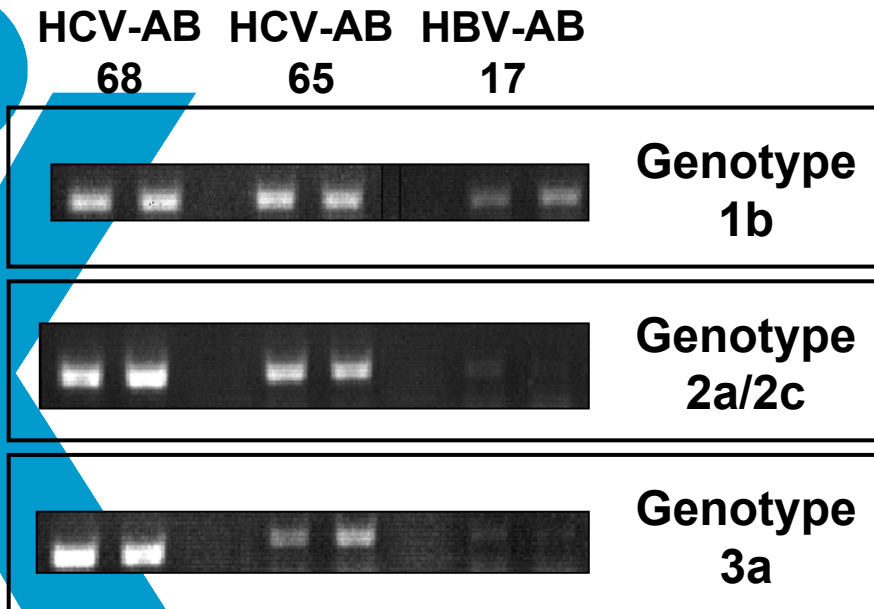
## פיתוח נוגדנים למניעת הדבקה

# Properties of the Two Selected mAbs

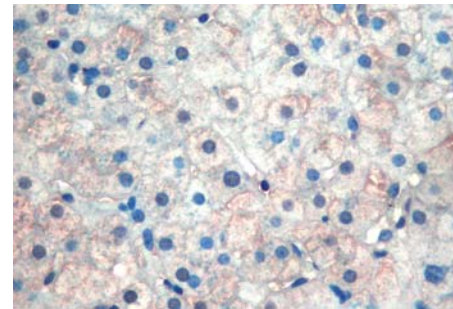
<b>Subtype</b>	<b>IgG1</b>
<b>Specificity</b>	<b>E2 protein</b>
<b>Affinity to E2 (M)</b>	<b>10<sup>-11</sup></b>

The 2 mAbs bind to different conformational epitopes in the HVR1 region of the E2 protein of HCV

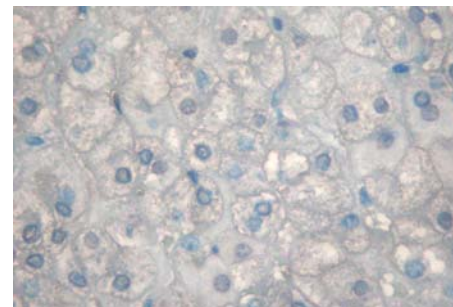
Immunoprecipitation of viral particles from HCV-infected sera



Immunohistostaining of HCV-infected liver with HCV-AB 68

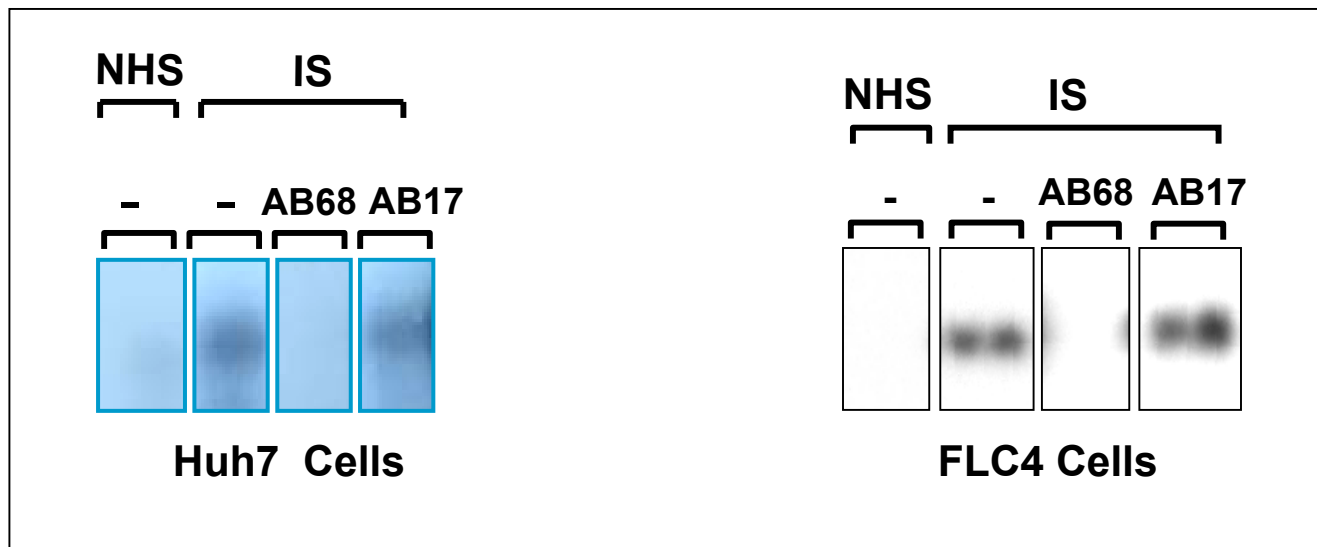


**HCV-infected**



**HBV-infected  
(negative control)**

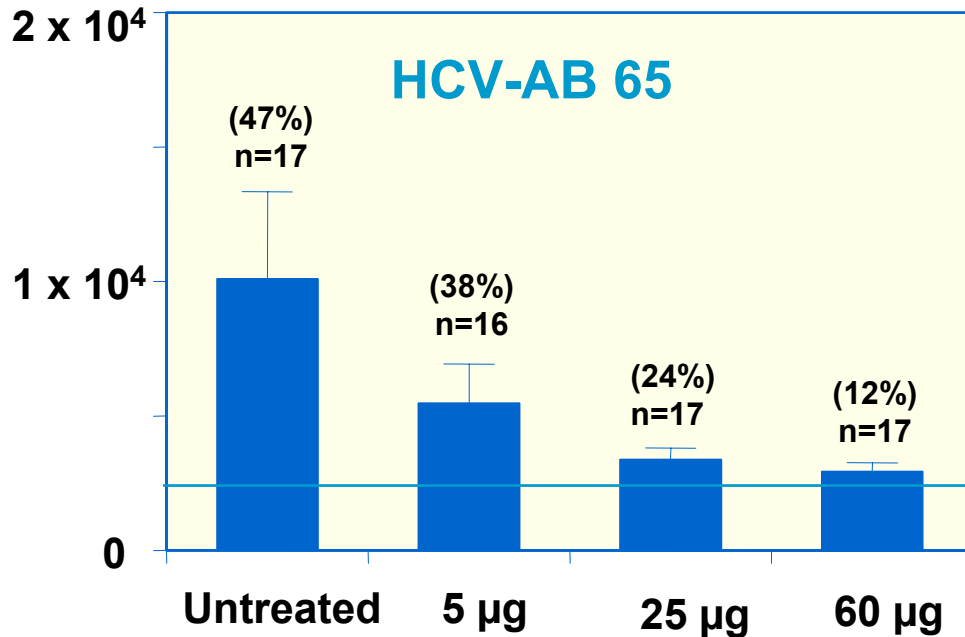
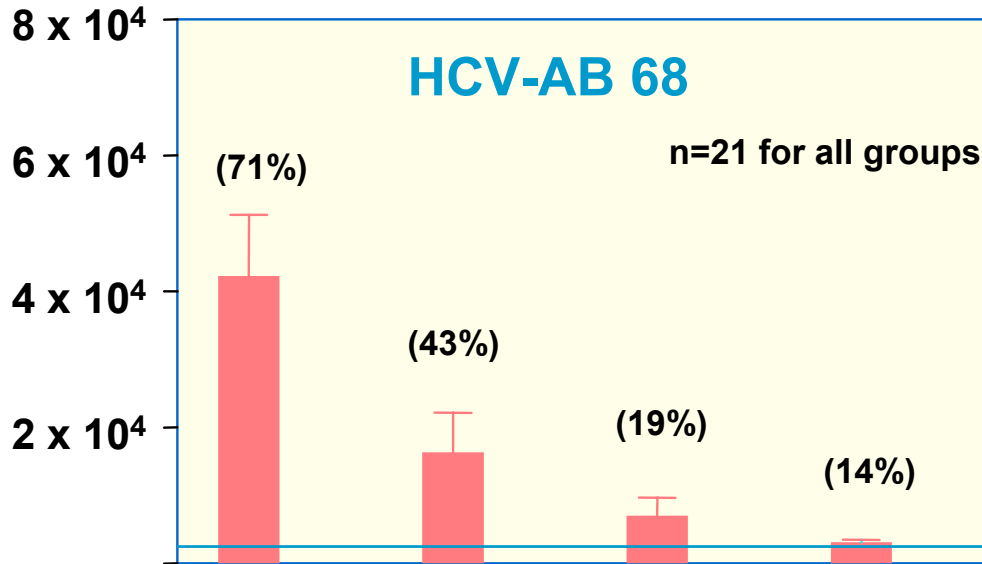
# מניעת הדבקה ע"י נוגדנים חד-שבטיים





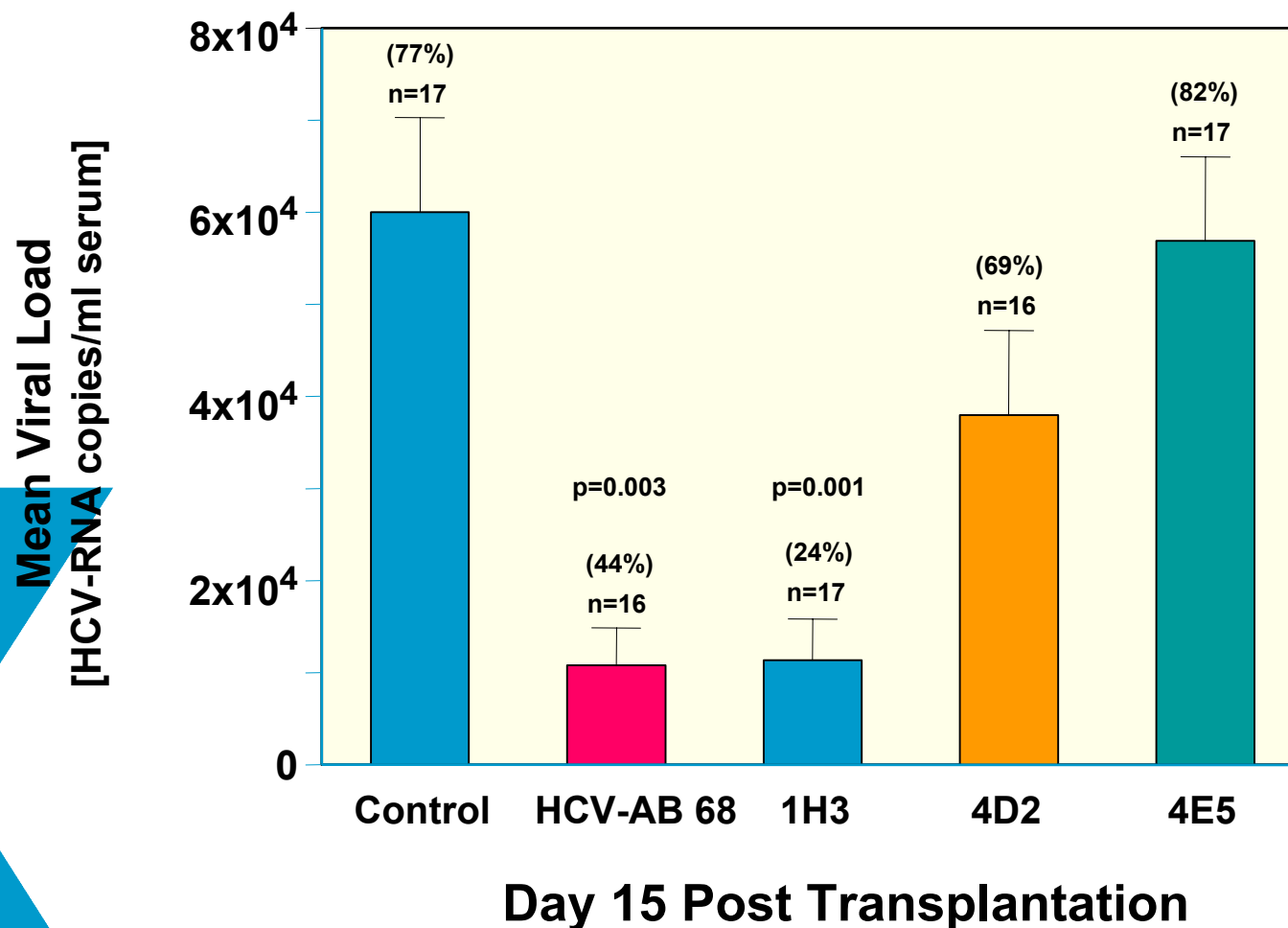
# טפול בעכברים נגועים ב-HCV על-ידי נוגדנים

Mean Viral Load  
[HCV-RNA copies/ml serum]



# מניעת Trimerera™ ע"י נוגדנים חד-שבטיים

## הדבקת עכברי



# ניסויים קליניים בחולי הפטיטיס-C

## מטרה:

הערכת בטיחות ויעילות של נוגדן בחולים כרוניים.

## פאזה 1a :

15 חולים, 5 קבוצות חולים, מתן הזרקה אחת תת-ורידיית.

## פאזה 1b :

25 חולים, 5 קבוצות, מתן הזרקות חוזרות במינונים עולים.

# סיכום הניסוי הקליני הראשון (Phase 1a)

- תרופה בטוחה – אין תופעות לוואי משמעותיות.
- יש פעילות אנטי וירלית.

מתן הנוגדנים גרם לירידה ברמת הוירוס ב- 8 מתוך 15 חולים (פי 2-100).

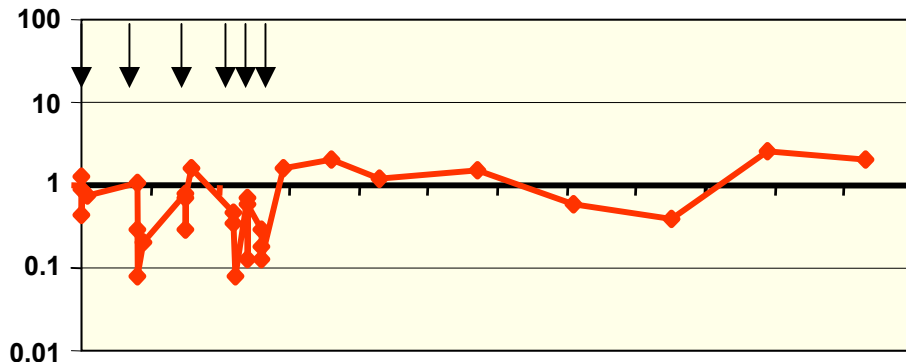
# סיכום הניסוי הקליני השני (Phase 1b)

- הנוגדן היה סביל.
- בטוח – אין תופעות לוואי משמעותיות.
- פעילות ביולוגית מוכחת.
  - ירידה ברמת הוירוס עם מתן התרופה.
  - ל- 72% מהחולים הייתה ירידה של פי 5.
  - ל- 32% מהחולים הייתה ירידה של פי 10.
- נתגלו צורות תגובה שונות בחולים השונים.

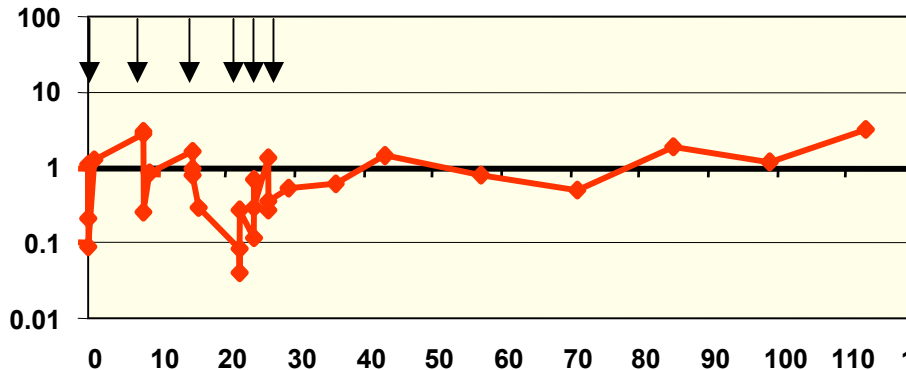
# Infusion-Related Response Pattern

Infusions on Days 0, 8, 15, 22, 24, 26

HCV-RNA Ratio Relative to Pre-Treatment Levels



**Pt 103 (10 mg)**  
**Genotype 1b**  
**HCV-RNA  $3.6 \times 10^6$  IU/ml**



**Pt 101 (10 mg)**  
**Genotype 1b**  
**HCV-RNA  $4 \times 10^3$  IU/ml**

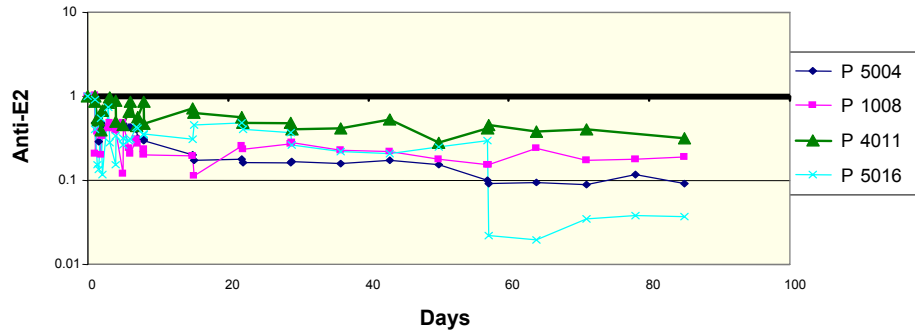
Days

# ניסוי קליני במושתלי כבד

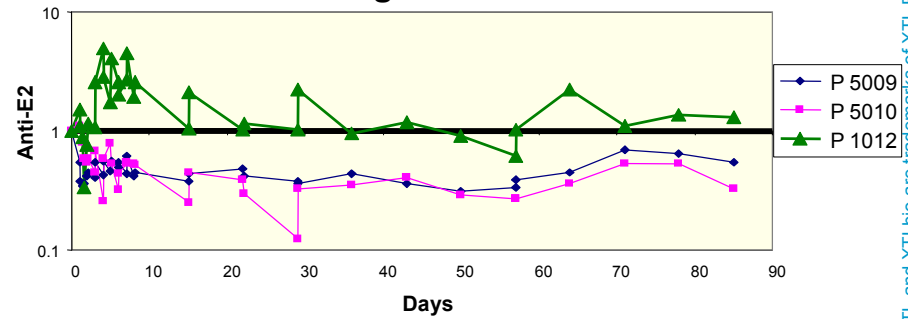
- 24 patients
- Study sites: Mount Sinai, Mayo Clinic, University of Virginia, INOVA Fairfax Hospital, Hadassah, Rabin Medical Center
- 6 cohorts: 20, 40, 80, 120, 240, and 480 mg doses of HCV-AB 68
- Placebo controlled, double blinded
- First 3 cohorts (20, 40, 80 mg):
  - 1 infusion at anhepatic phase
  - Daily for 7 days
  - Weekly for 3 weeks
  - Monthly for 2 months
- Amended protocol (120, 240, 480 mg)
  - 1 infusion at anhepatic phase
  - 3 infusions during first 24 hours (continuous administration)
  - Daily for 7 days
  - Weekly for 3 weeks
  - Bi-monthly for 2 months

# רמות נוגדנים במושתלי כבד

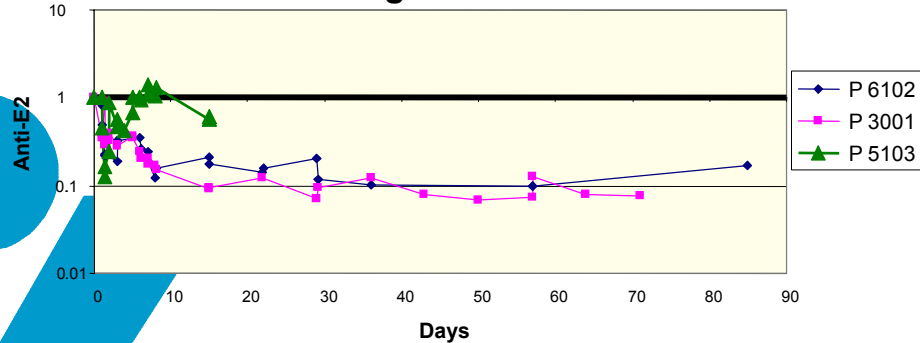
## Placebo Patients



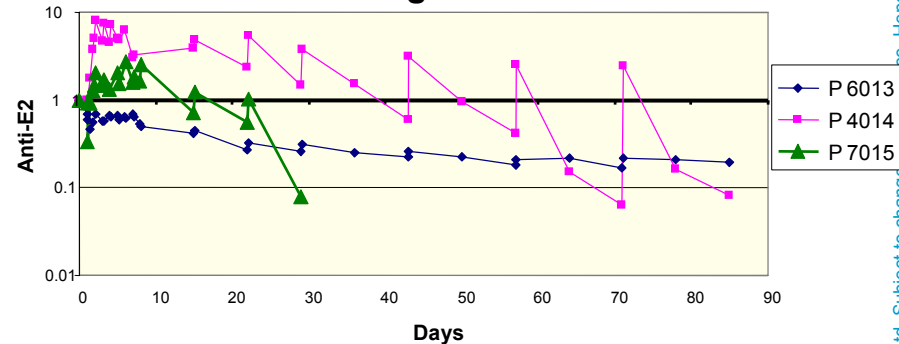
## 80 mg Patients



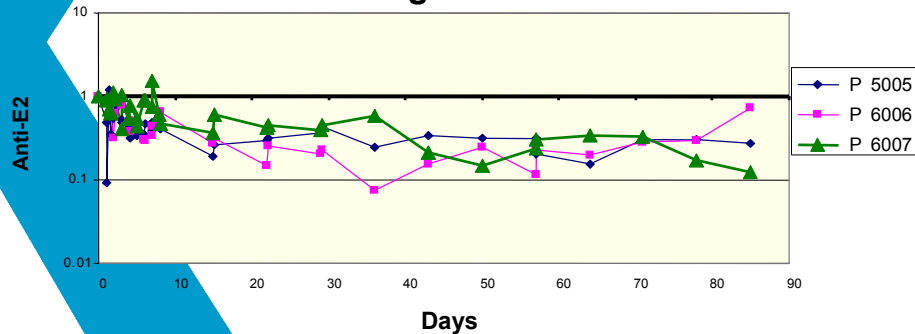
## 20 mg Patients



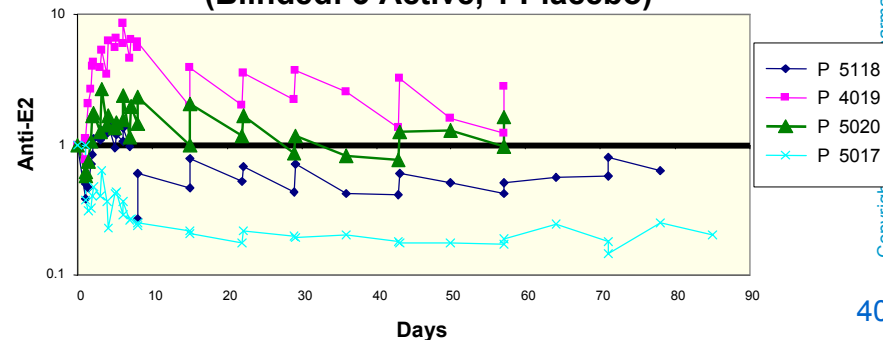
## 120 mg Patients



## 40 mg Patients



## 240 mg Patients (Blinded: 3 Active, 1 Placebo)





# סיכום

● הצטברות התרופה הושגה ע"י מתן יומי של 120 מ"ג וכן 240 מ"ג.

● הצטברות התרופה בדם מלווה בירידה ברמות הוירוס.

● העובדה שרמת התרופה יורדת במהירות מעידה על כך שהנוגדן נקשר אל הוירוס.

# מסקנות

מודל יעיל להערכת יעילות של תרופות

מערכות תאים לסריקת תרופות

פיתוח תרופה פוטנציאלית לטיפול בחולים כרוניים

פיתוח נוגדנים אשר יכולים למנוע הדבקה

# צוות XTLbio

