

Nouvelles cibles thérapeutiques



Prof. Jacques REYNES

. Maladies infectieuses et tropicales

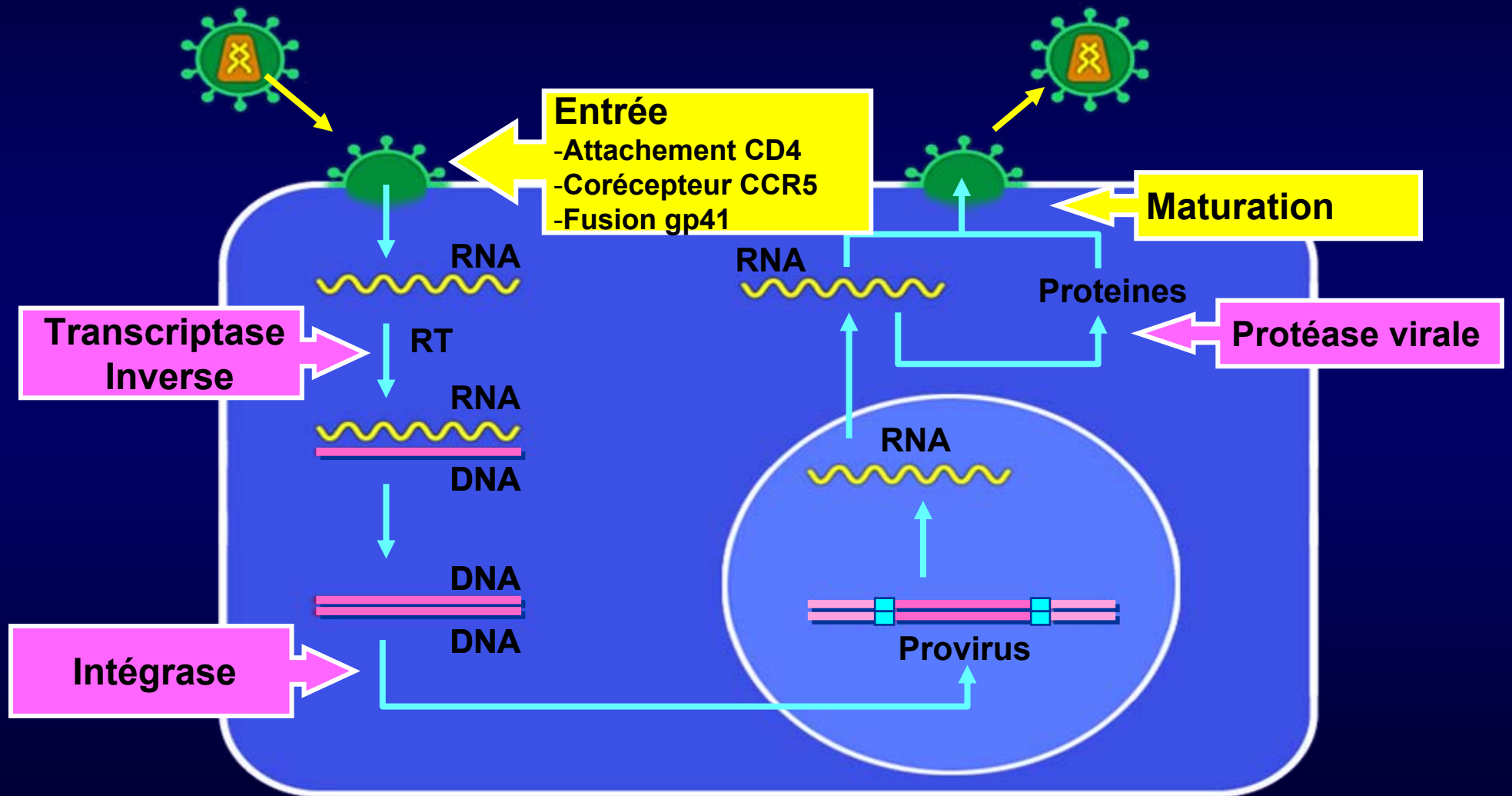
CHU Gui de Chauliac

. Faculté de Médecine,

UMR 145 “VIH et maladies associées”

MONTPELLIER

Cycle VIH et cibles des antirétroviraux

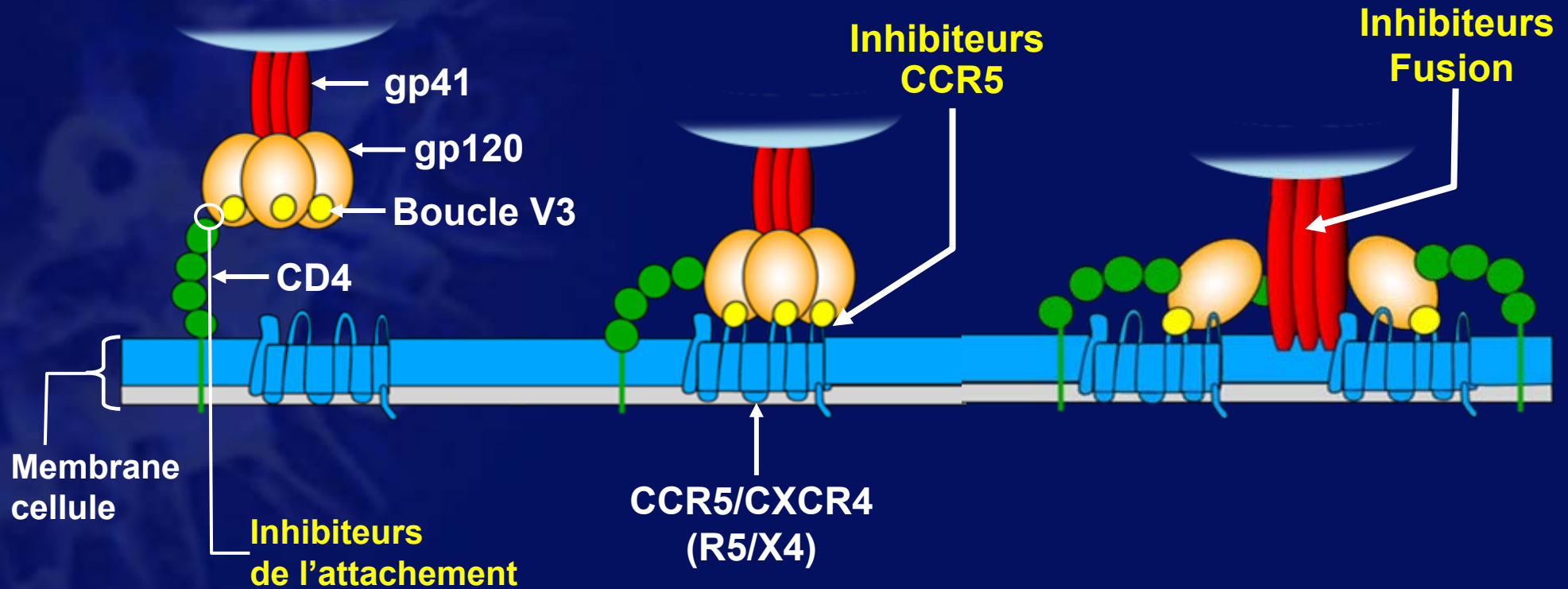


Nouvelles cibles, nouvelles molécules

- **Inhibiteur attachement gp120-CD4**
 - TNX-355 Phase IIb
- **Inhibiteur CCR5**
 - Maraviroc Phase III
 - Vicriviroc Phase IIb
- **Inhibiteurs d'intégrase**
 - MK-0518 Phase IIb
 - GS-9137 Phase IIa
- **Inhibiteurs de maturation**
 - PA-457 Phase IIb

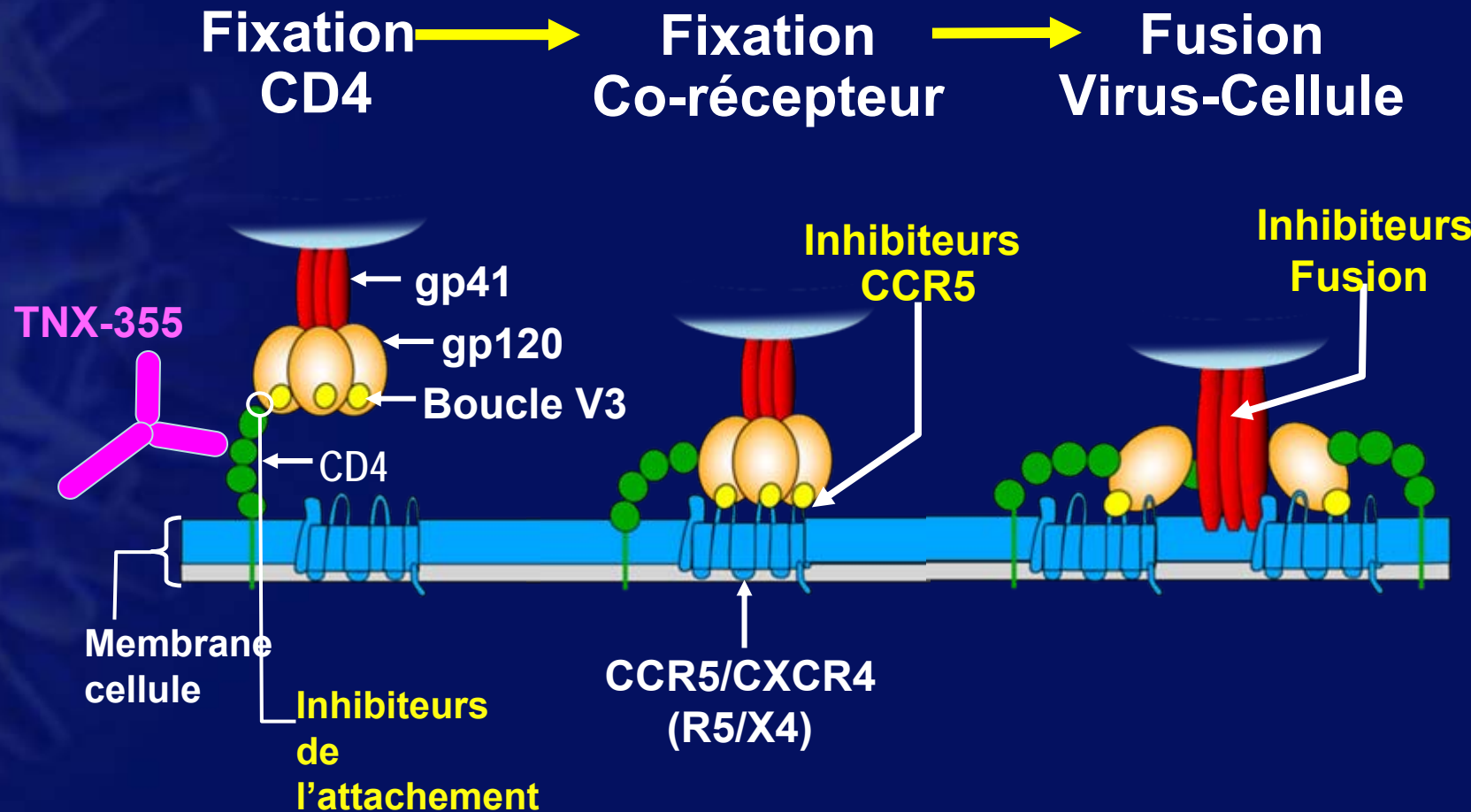
Cibles pour l'inhibition de l'entrée

Fixation CD4 → Fixation Co-récepteur → Fusion Virus-Cellule



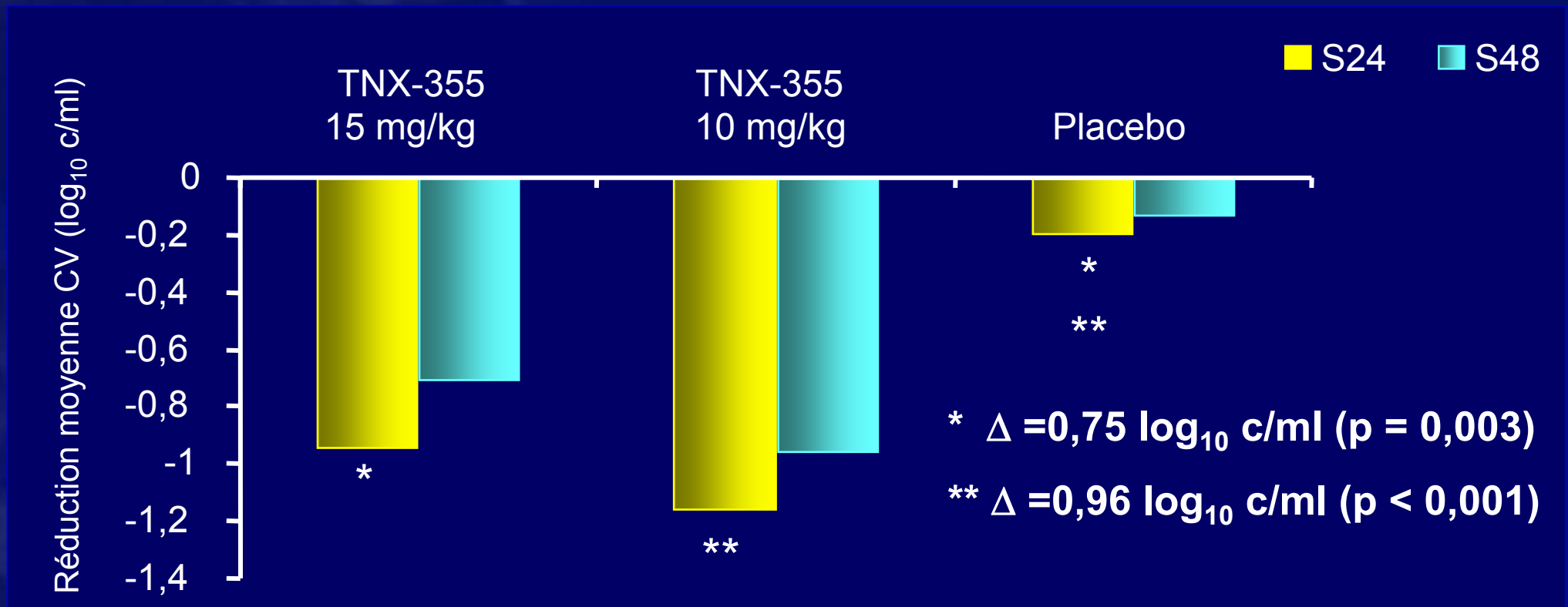
Mécanisme d'action du TNX-355

Le TNX-355 est un anticorps monoclonal qui se fixe au CD4 et bloque les modifications conformationnelles de la GP120 induites par le CD4



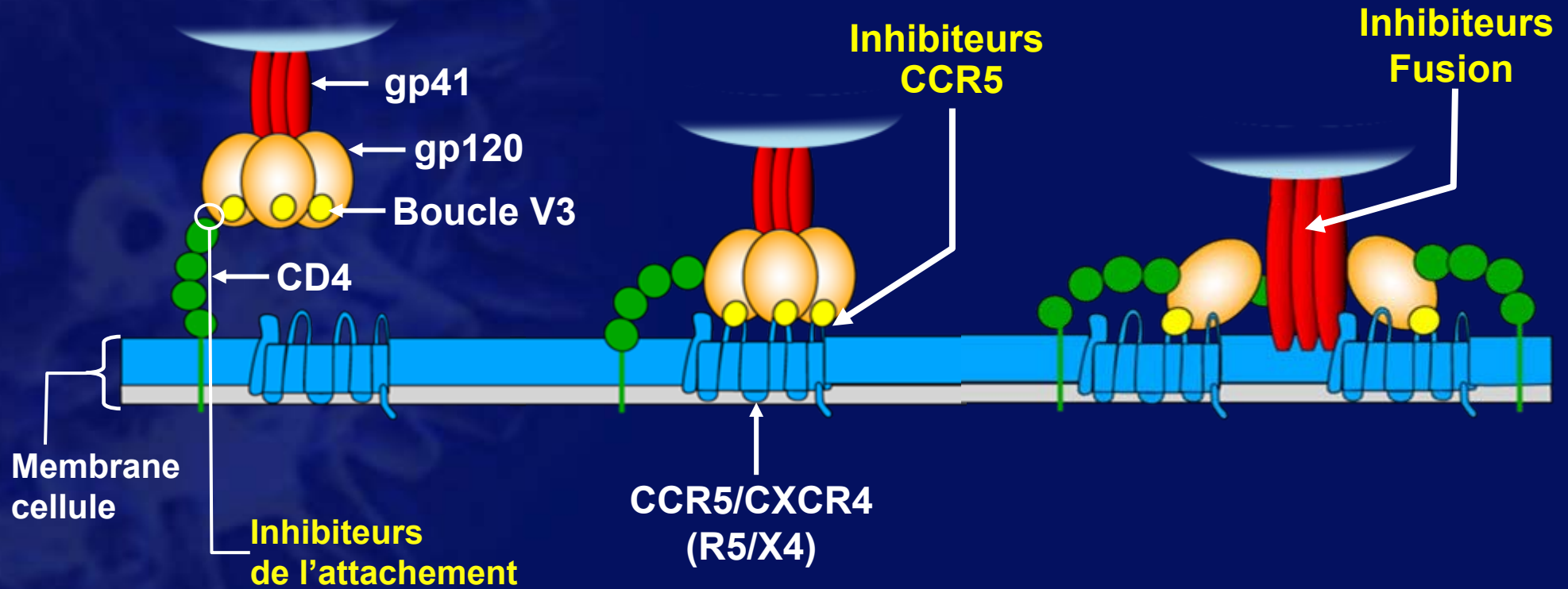
TNX-355 : essai de phase II

- Etude randomisée en double aveugle chez patients prétraités; 3 bras:
 - TO + perf TNX-355 15 mg/kg/ 2 semaines (n=27)
 - TO + perf TNX-355 10 mg/kg/ semaine pdt 8 sem puis ttes les 2 sem (n=28)
 - TO + placebo (n=27)

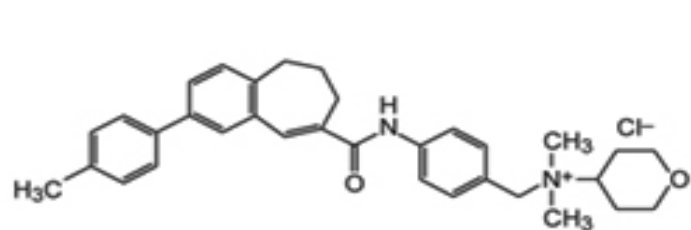


Inhibition de la fixation au corecepteur CCR5

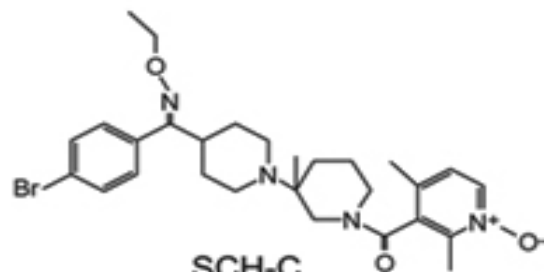
Fixation CD4 → Fixation Co-récepteur → Fusion Virus-Cellule



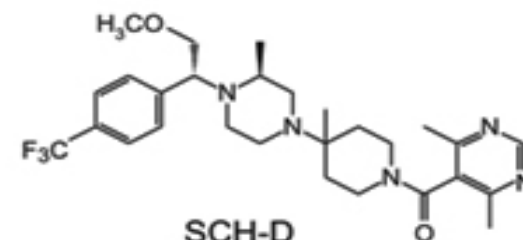
Structures of small molecule CCR5 inhibitors



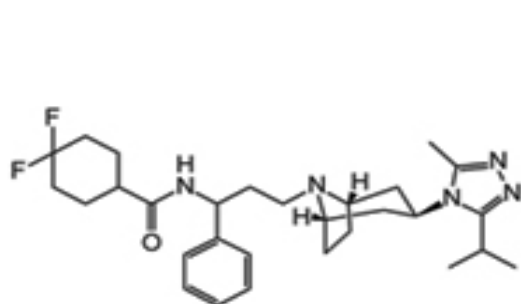
TAK779



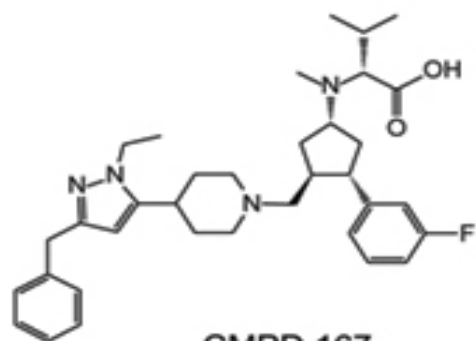
SCH-C



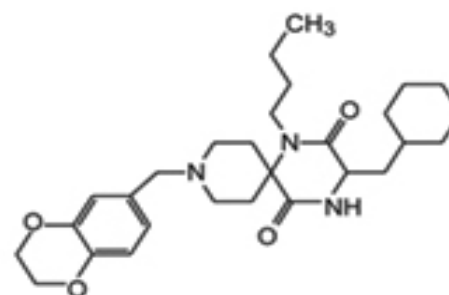
SCH-D



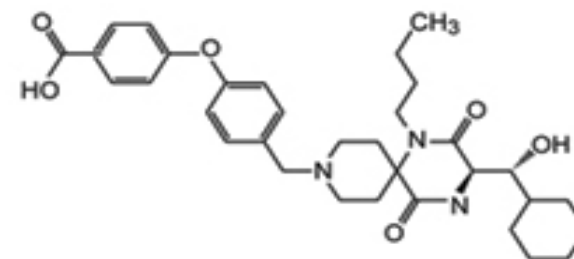
UK427,857



CMPD 167



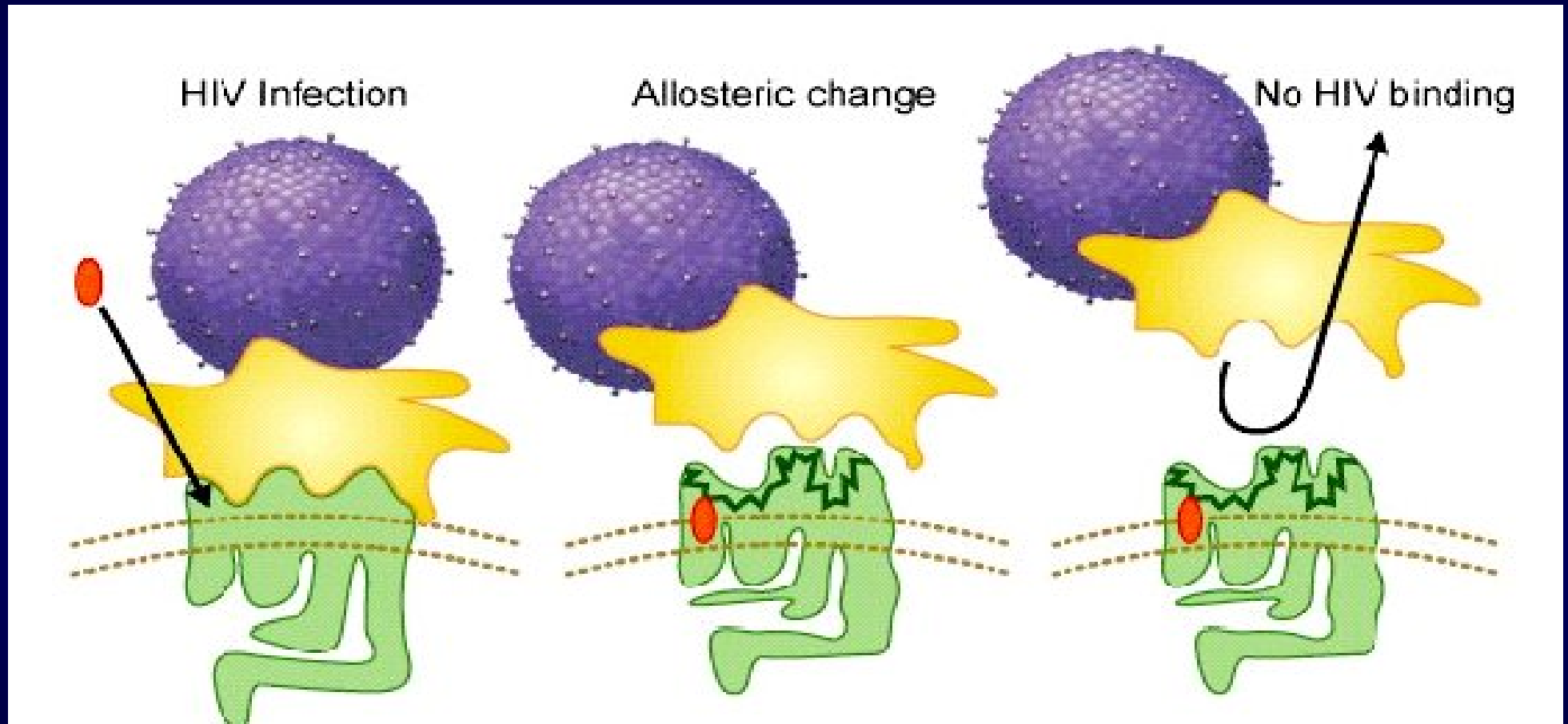
E913



AK602/ONO4128/GW873140

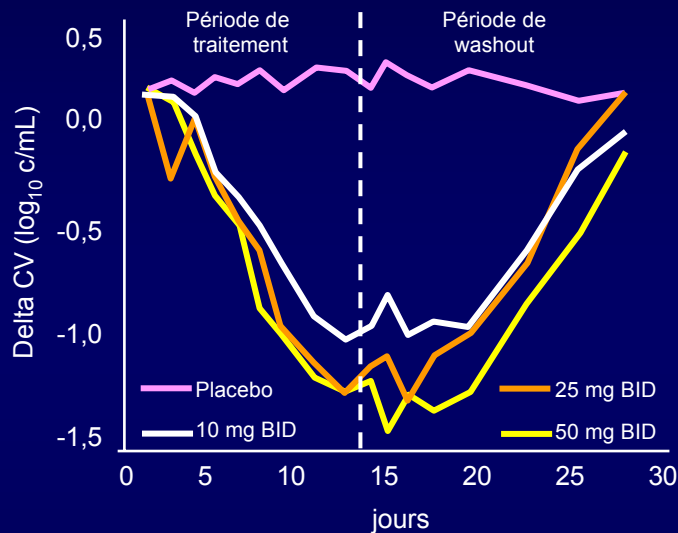
Maeda et al. 2004. The current status of, and challenges in, the development of CCR5 inhibitors as therapeutics for HIV-1 infection. *Current Opinion in Pharmacology* 4, 447–452.

Allosterism as an anti-viral mechanism

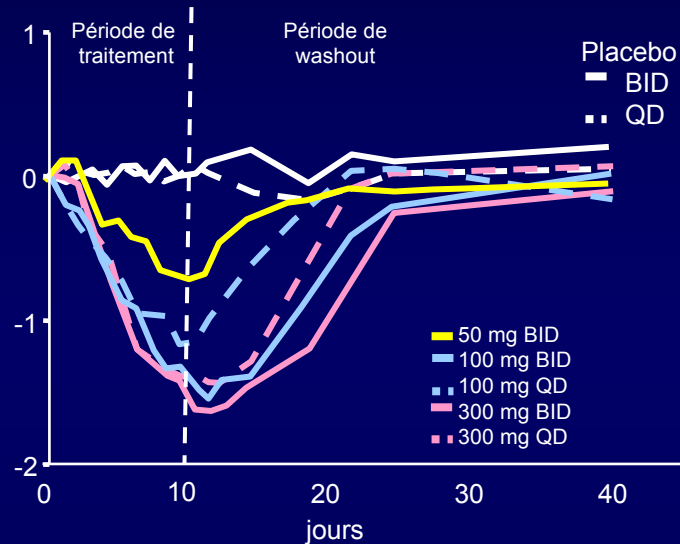


Activité antivirale des différents anti-CCR5

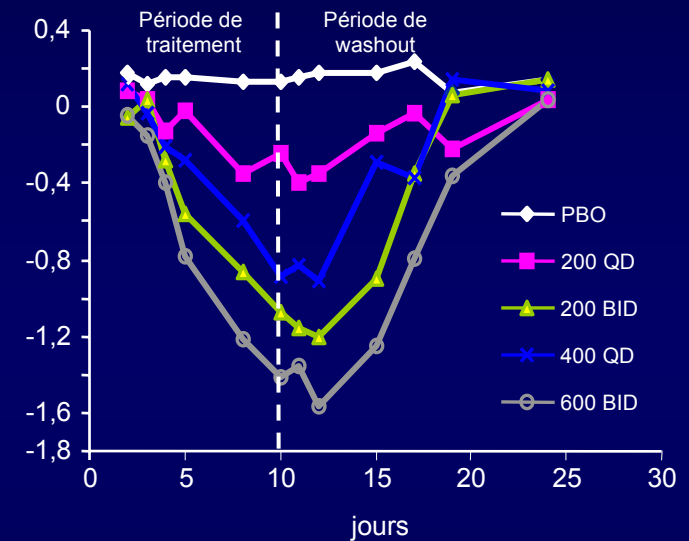
Vicriviroc (SCH-D, SCH 417690)



Maraviroc (UK-427,857)



Aplaviroc (GW873140)



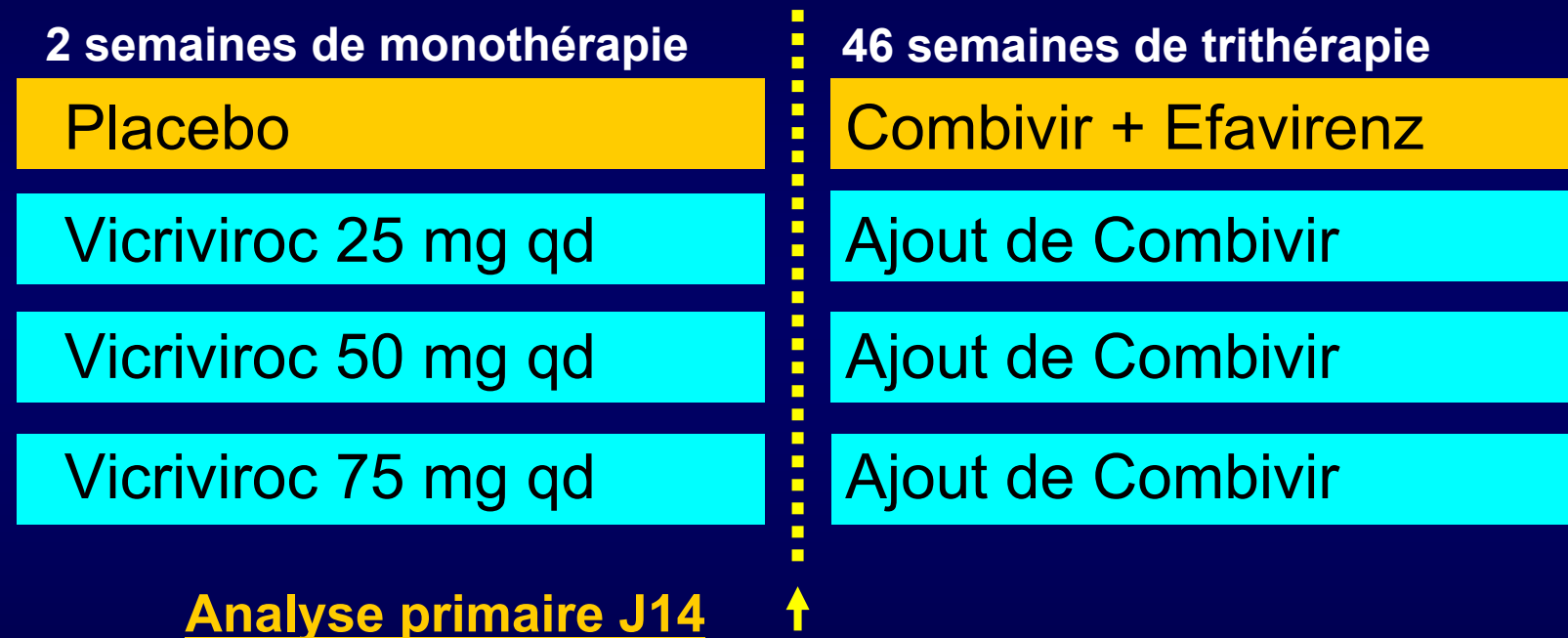
- 2005 : début des phases IIb/III
- Automne 2005 : arrêt du développement de l'aplaviroc pour toxicité hépatique

Schurmann D, CROI 2004, Abs. 140LB,
Fätkenheuer G, XV IAC 2004. Abs. TuPeB 4489,
Lalezari J, ICAAC 2004, Abs. 1137b LB

Sparks S., CROI 2005, Abs. 77,
Hendrix CW., CROI 2005, Abs. 58

Vicriviroc (SCH-D) chez des patients naïfs (essai P03802) (1)

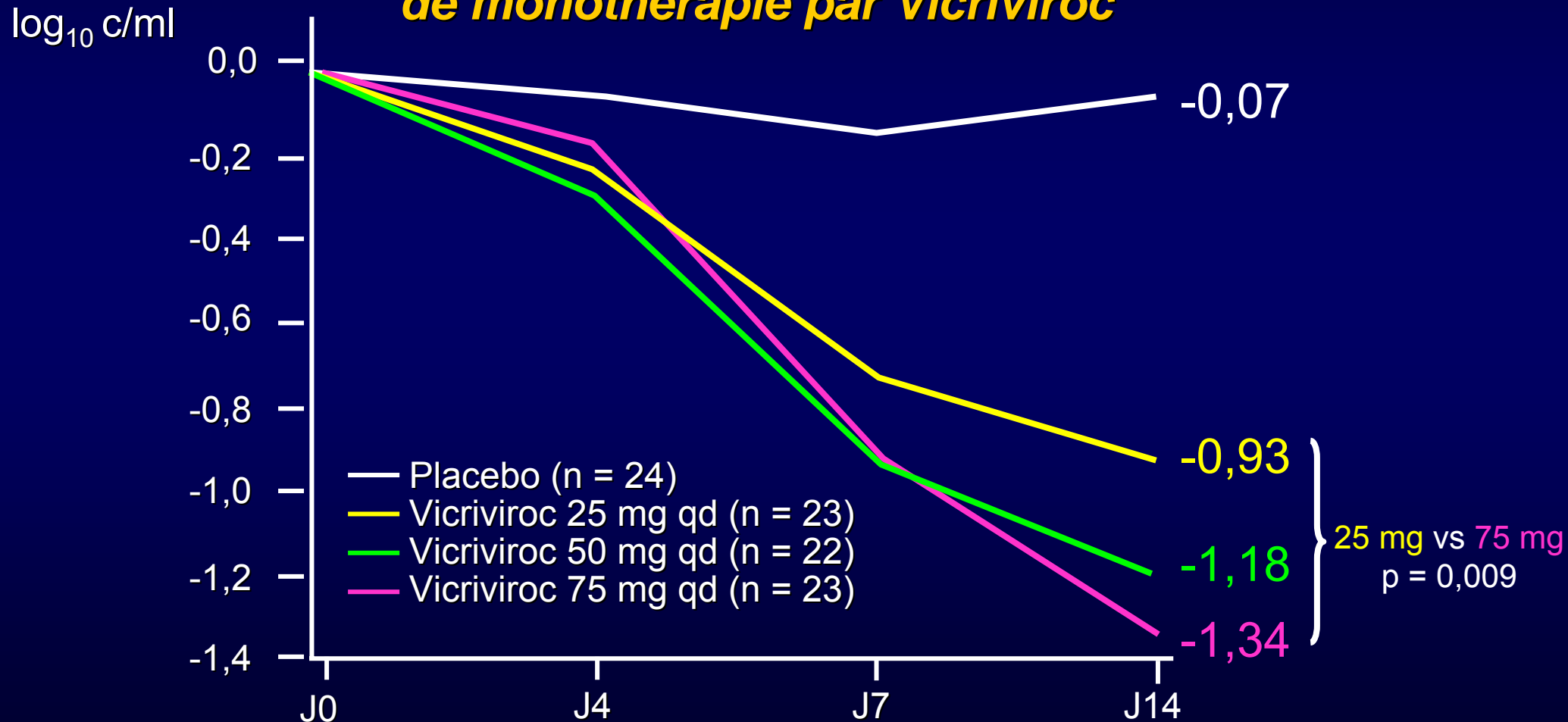
- Arrêt prématuré du fait d'échecs virologiques tardifs



- 92 patients inclus, naïfs d'ARV
 - CD4 > 150 mm³ (médiane : 290/mm³), CV > 5 000 c/ml (médiane : 4,79 log₁₀/ml)
 - souches virales initiales R5 et absence de mutation de résistance pour les ARV de l'étude

Vicriviroc (SCH-D) chez des patients naïfs (essai P03802) (2)

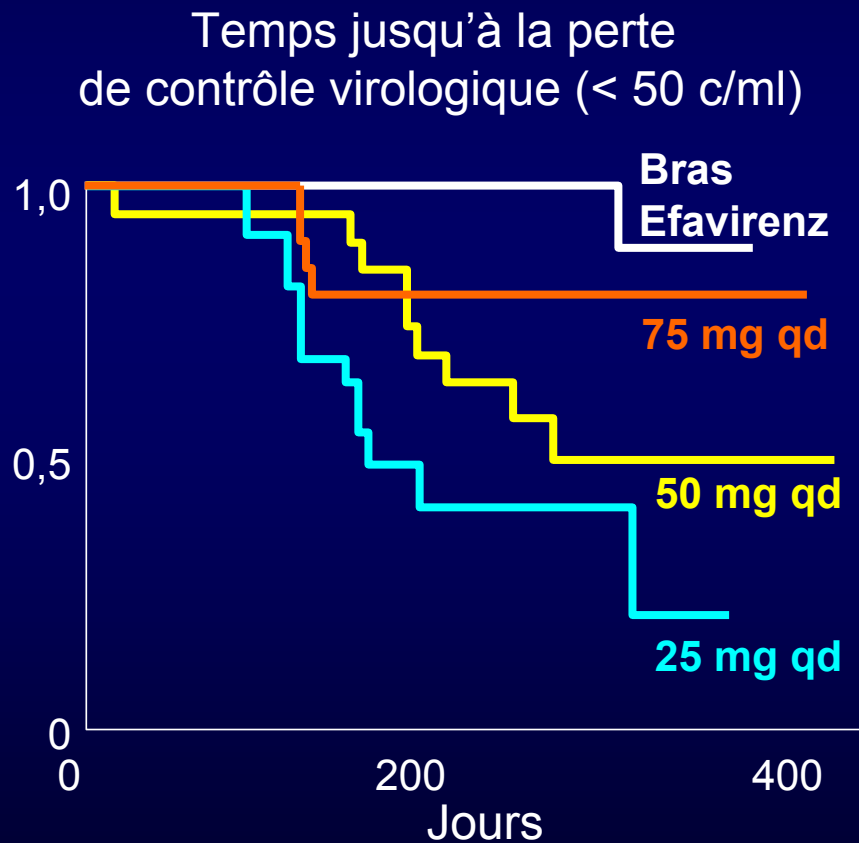
Réponse virologique durant les 14 jours de monothérapie par Vicriviroc



Vicriviroc (SCH-D) chez des patients naïfs (essai P03802) (3)

Échecs virologiques durant la période de la trithérapie

Échec virologique (CV > 50 c/ml)



Combivir + Vicriviroc			Combivir + Efavirenz
25 mg	50 mg	75 mg	
13/23	9/22	4/23	1/24
56 %	41 %	17 %	4 %

La réduction virologique à J14 est prédictive d'une suppression virologique prolongée

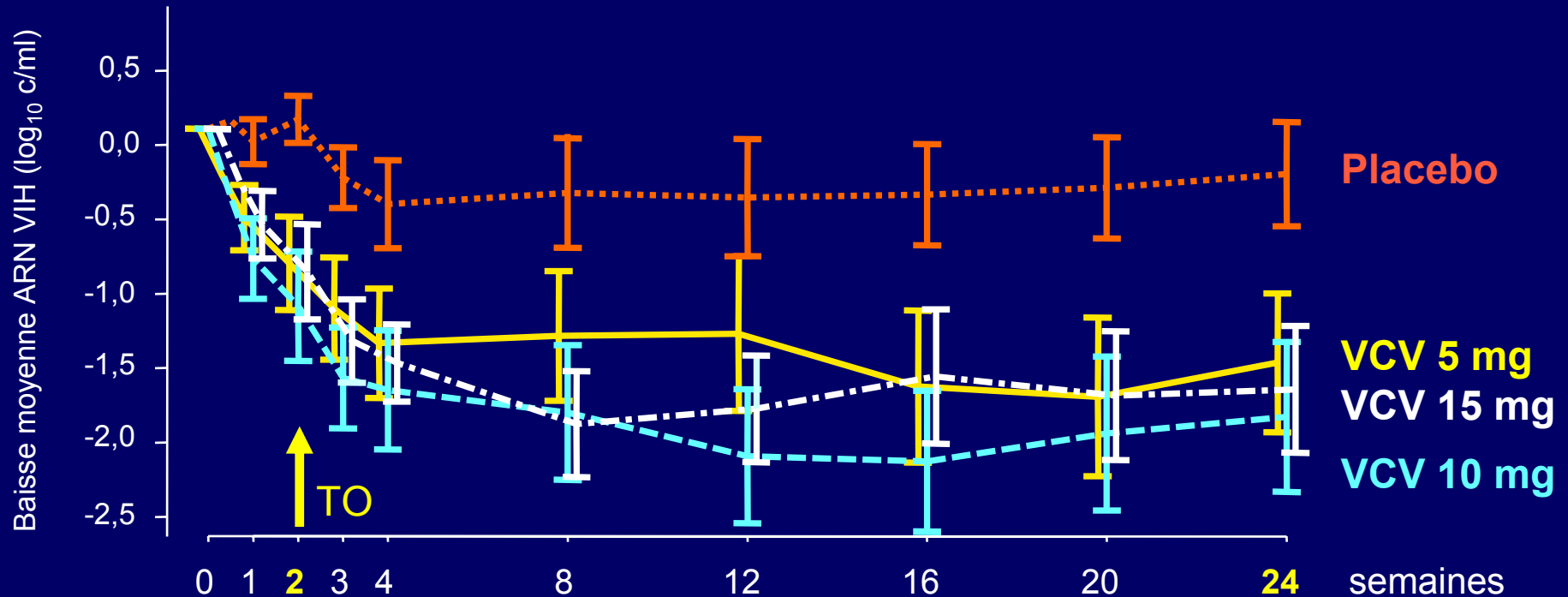
Paramètres	OR	p
Δ CV < vs $\geq 1 \log_{10}$ c/ml	3,67	0,017
Ajustement sur CV à J0 > ou < 100 000 c/ml	3,22	0,036
Δ CV < vs $\geq 1,5 \log_{10}$ c/ml	5,21	0,017
Ajustement sur CV à J0 > ou < 100 000 c/ml	6,50	0,010

Vicriviroc (SCH-D) chez des patients naïfs (essai P03802) (4)

- **Analyse des souches** virales des patients en échec sous Vicriviroc
 - 22/22 génotypes analysés comportent une mutation M184V/I
 - Pas de corrélation entre échec et changement d'IC50 pour Vicriviroc
 - Pas de profil particulier de mutations sur le gène de l'enveloppe
- **Changement de tropisme**
 - A J14 * 3 patients sous placebo
 * 3 patients sous Vicriviroc dont 2 avec absence de réponse virologique sous 75 mg/j
 - A S24 * 2 patients sous Vicriviroc 75 mg/j avec réponse virologique partielle
- **Bonne tolérance** clinique, ECG et biologique
- **Conclusion** : aux posologies utilisées, l'association Combivir + Vicriviroc n'obtient pas la réponse virologique prolongée obtenue avec l'association Combivir + Efavirenz

Vicriviroc : Essai de phase IIb (ACTGA5211) (2)

Diminution moyenne ARN VIH (\log_{10} c/ml) à S24 (ITT)



% CV < 400 c/ml et < 50 c/ml à S24

Placebo	11 %	7 %
VCV 5 mg	43 %	26 %
VCV 10 mg	53 %	40 %
VCV 15 mg	47 %	27 %

Vicriviroc :

Essai de phase IIb (ACTGA5211) (3)

- **Tropisme**

- Au screening : Tropisme R5 exclusif = 118 (100 %)
- A J0 : Tropisme R5 exclusif = 102 (86 %), Mixte/Duale = 12 (10 %) , Non disponible = 4
- Sous traitement, changement de tropisme chez 13/106 patients :
1 placebo, 7 VCV 5 mg, 3 VCV 10 mg, 2 VCV 15 mg
- Réponse virologique (ARN VIH log₁₀ c/ml) à S24 ; VCV 10 + VCV 15
 - Tropisme R5 à J0 (n = 71) - 1,83
 - Tropisme mixte/dual à J0 (n = 10) - 0,77 p = 0,01

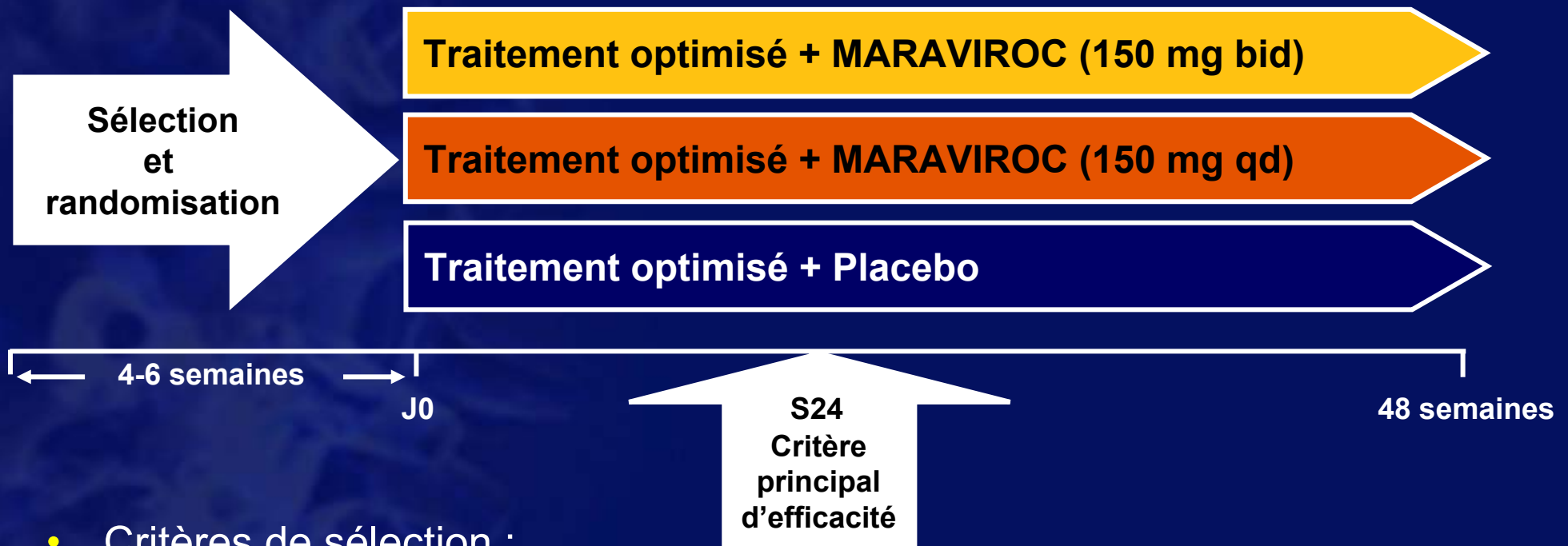
- **Effets indésirables** : pas de différence dans la fréquence des EI de grade 3 et 4 entre les groupes, aucun cas de convulsions

- **Survenue de cancers**

- Groupes VCV : 5/83 [maladie de Hodgkin (n = 2), lymphome (n = 2), cancer gastrique (n = 1)]
- Groupe placebo : 2/28 dont 1/2 ayant été switché pour VCV 10 mg pendant 3 mois, avec survenue du cancer 1 mois après l'arrêt du VCV

Maraviroc : résultats à 24 semaines d'un essai chez des patients prétraités, infectés par une souche duale/mixte X4/R5 (1)

- Essai de phase IIb (Pfizer A400 1029) randomisé, en double aveugle contre placebo



- Critères de sélection :
 - souche duale/mixte X4/R5, ou X4 ou tropisme phénotypique indéterminé
 - patients pré-traités et/ou avec résistances multiples
 - au moins 1 ARV actif dans traitement optimisé (3 à 6 ARV)

Maraviroc : résultats à 24 semaines d'un essai chez des patients prétraités, infectés par une souche duale/mixte X4/R5 (2)

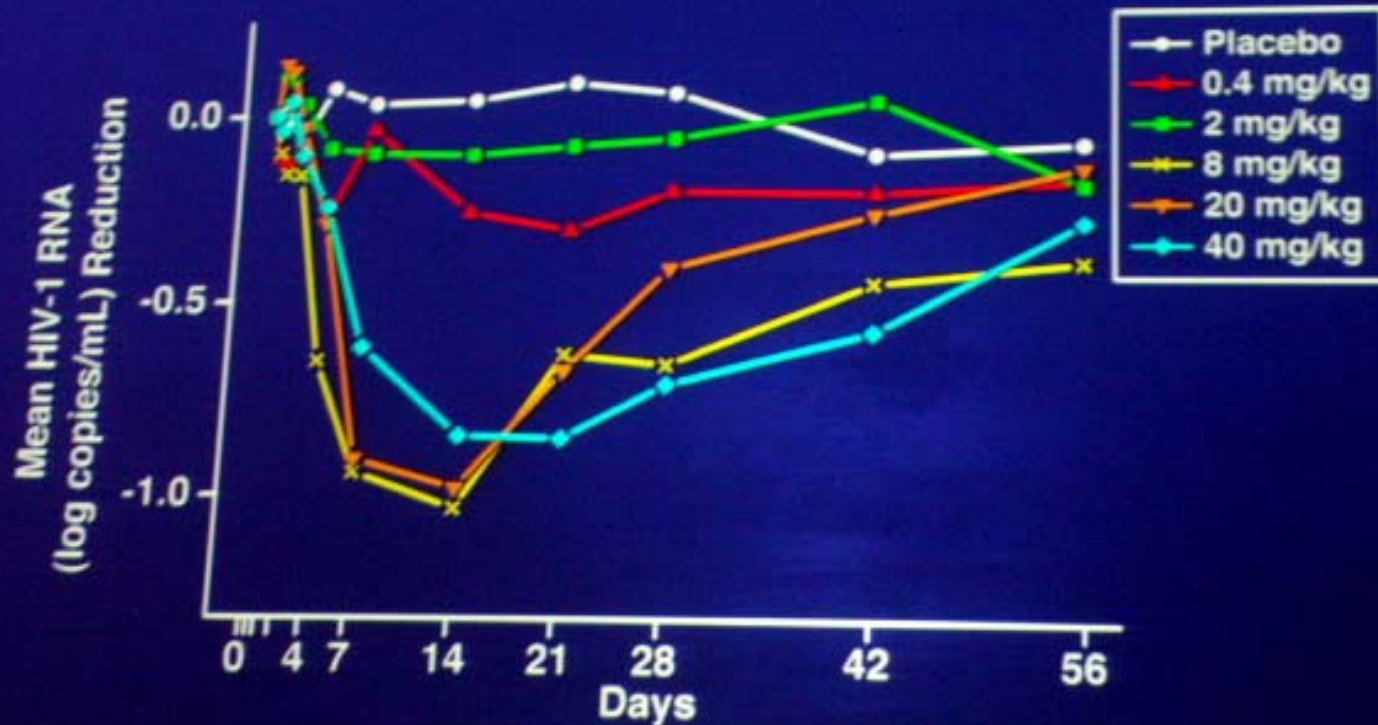
- Efficacité à 24 semaines pour les 167 patients évalués avec souche initiale duale/mixte parmi 190 patients randomisés dont 186 traités : exclusion de l'analyse de 19 patients (X4, n = 8 ; R5, n = 1 ; tropisme indéterminé, n = 10)

Résultats à S24	Placebo + TO n = 58	MVC qd + TO n = 57	MVC bid + TO n = 52
Diminution moyenne de CV (\log_{10} c/ml)	-0,97	-0,91	-1,20
Différence de réduction de CV entre les bras (\log_{10} c/ml) (IC 97,5 %)		+0,06 (-0,53 ; +0,64)	-0,23 (-0,83 ; +0,36)
CV < 400 c/ml	24,1 %	24,6 %	30,8 %
CV < 50 c/ml	15,5 %	21,1 %	26,9 %
Diminution moyenne CV (\log_{10} c/ml) chez les patients recevant enfuvirtide	-0,89	-1,26	-1,44
Evolution des CD4 (/mm ³)	+36	+60	+62
Evolution des CD4 (/mm ³) si tropisme X4 lors de l'échec virologique	-104 (n = 2)	+48 (n = 12)	+33 (n = 12)

Anticorps monoclonal (HGS 004)

- Anticorps monoclonal dirigé sur CCR5
- Effet d'une perf. IV chez patients non traités
- Escalade de dose
- Bonne tolérance (2 rashes)
- HGS 101 devrait être plus puissant

Mean HIV-1 RNA reduction (ITT)



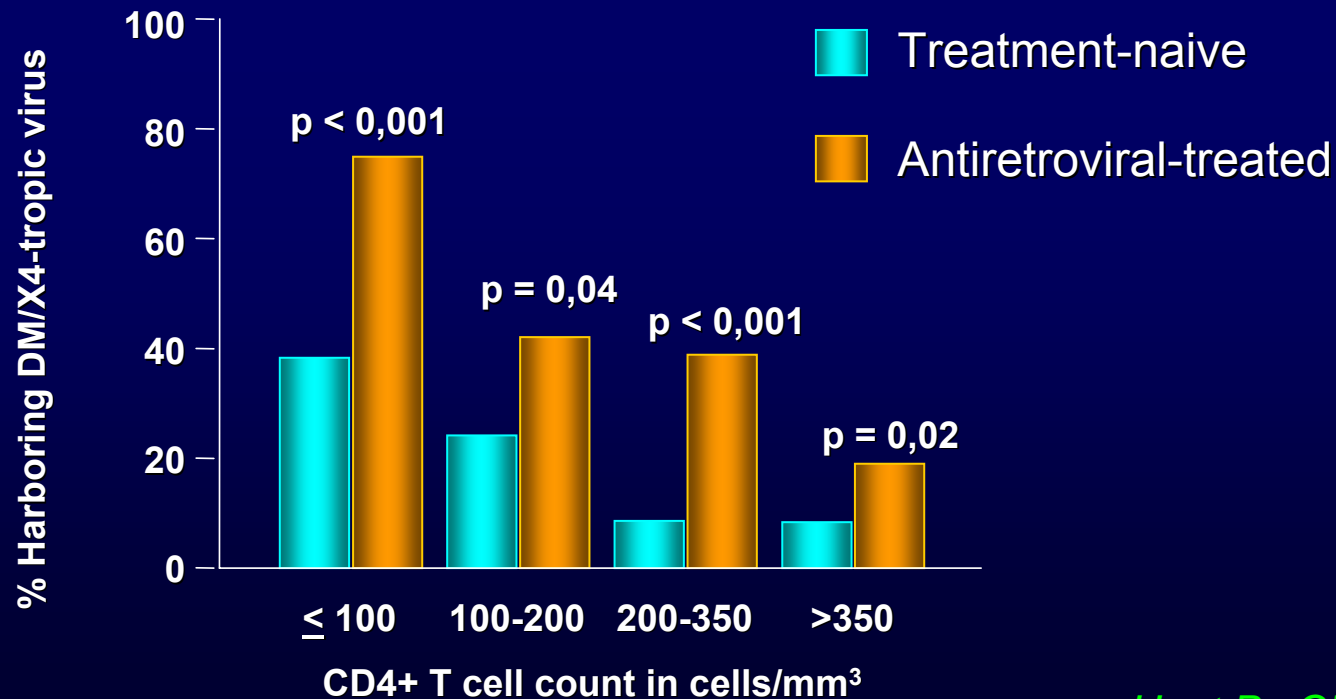
	0-2 mg/kg n=34	8-20 mg/kg n=19	40 mg/kg n=10
≥ 1.0 log ↓ at day 14	0	11 (57.9%)	5 (50.0%)

CCR 5, CXCR4 : interrogations et réponses

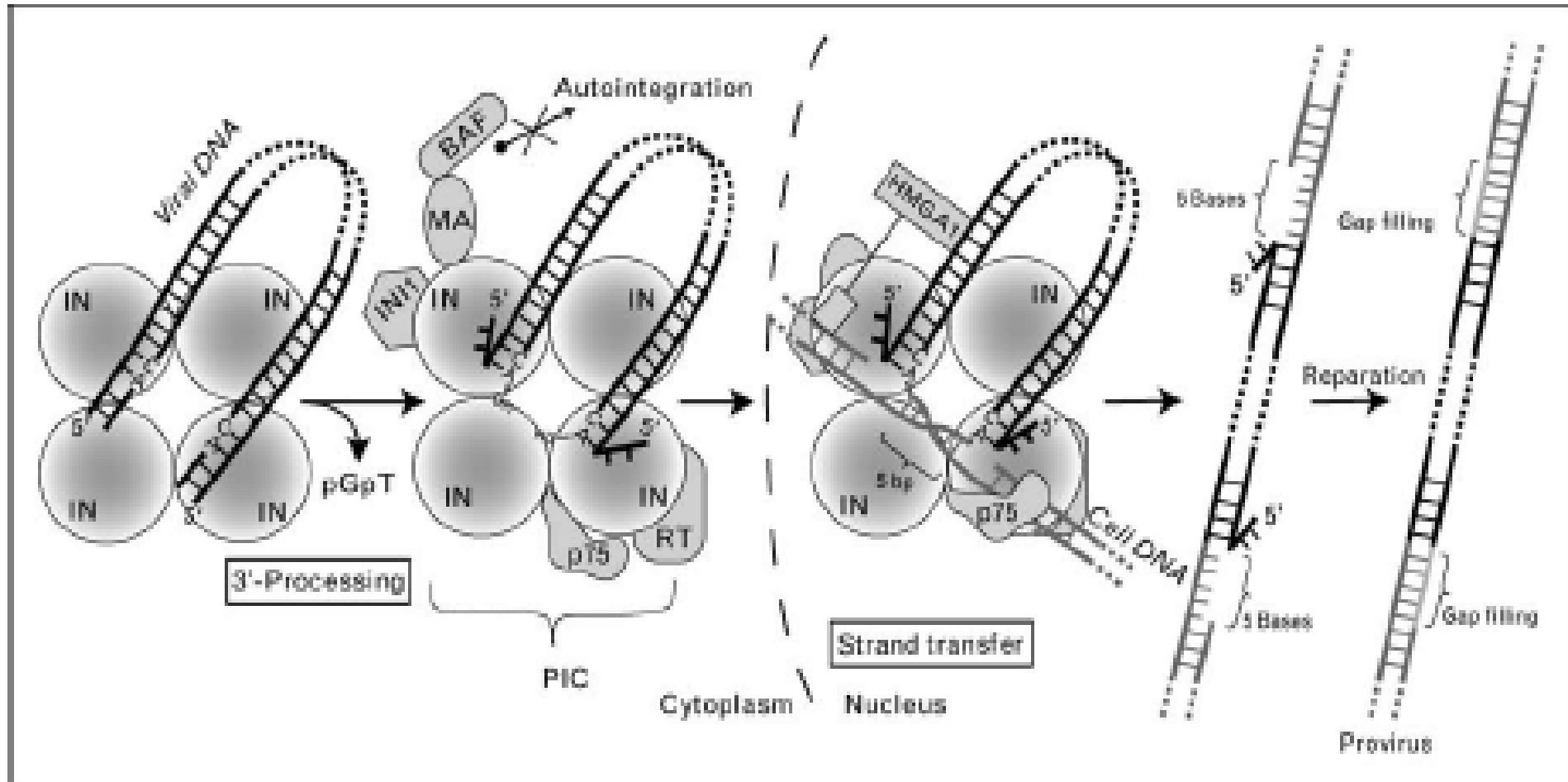
1. Risques pathologiques du blocage de ces récepteurs de chimiokines (West Nile ?)
2. Risque d'émergence de souches X4 (SI)
3. Variants et Risque d'échappement
4. Modalités de monitoring (tropisme, affinité/R)
5. Positionnement dans stratégies thérapeutiques

Etude de prévalence de souches à tropisme CXCR4 (par test phénotypique Monogram) dans 2 populations

- 997 patients naïfs d'antirétroviraux, de la cohorte HOMER (Vancouver)
- 186 patients traités et ayant une CV détectable, de la cohorte SCOPE (San Francisco)



Représentation schématique des 2 étapes d'intégration



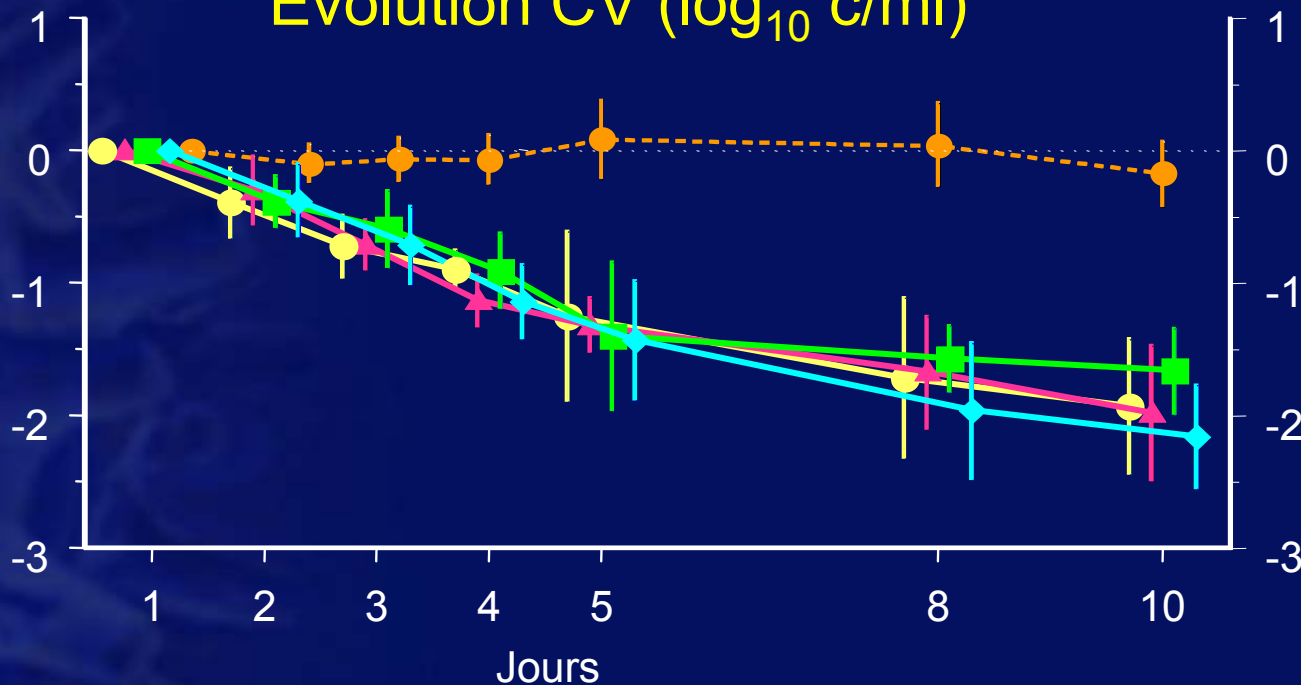
The two steps catalyzed by integrase (3'-processing and strand transfer) are outlined. IN, integrase; PIC, preintegration complex; BAF, barrier-to-autointegration factor; MA, HIV matrix protein; INI1, integrase interactor 1; p75, LEDGF/p75, lens epithelium-derived growth factor/transcription co-activator p75; RT, HIV reverse transcriptase; HMGA1, high mobility group chromosomal protein A1.



...de l'EACS 2005

Anti-intégrase MK-0518 : résultats de Phase IIa

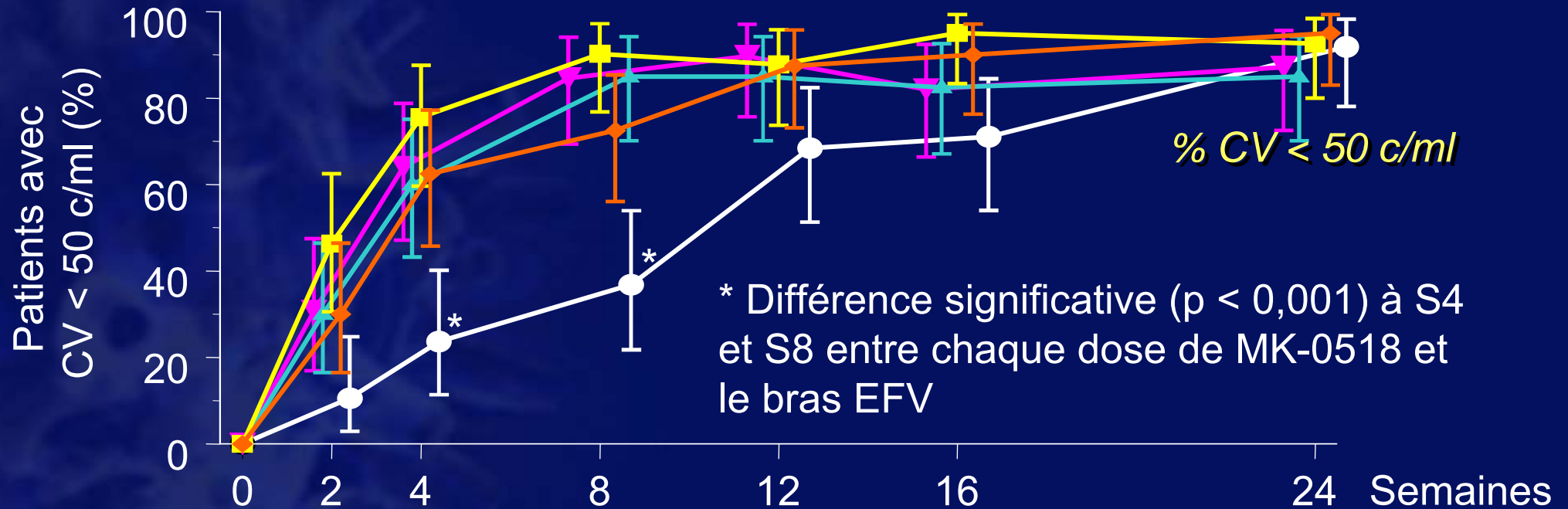
Evolution CV (\log_{10} c/ml)



● MK-0518 100 mg	7	7	7	5	7	7
▲ MK-0518 200 mg	7	7	7	6	7	7
■ MK-0518 400 mg	6	6	6	6	6	6
◆ MK-0518 600 mg	8	8	8	7	8	8
○ Placebo	7	7	7	4	7	7

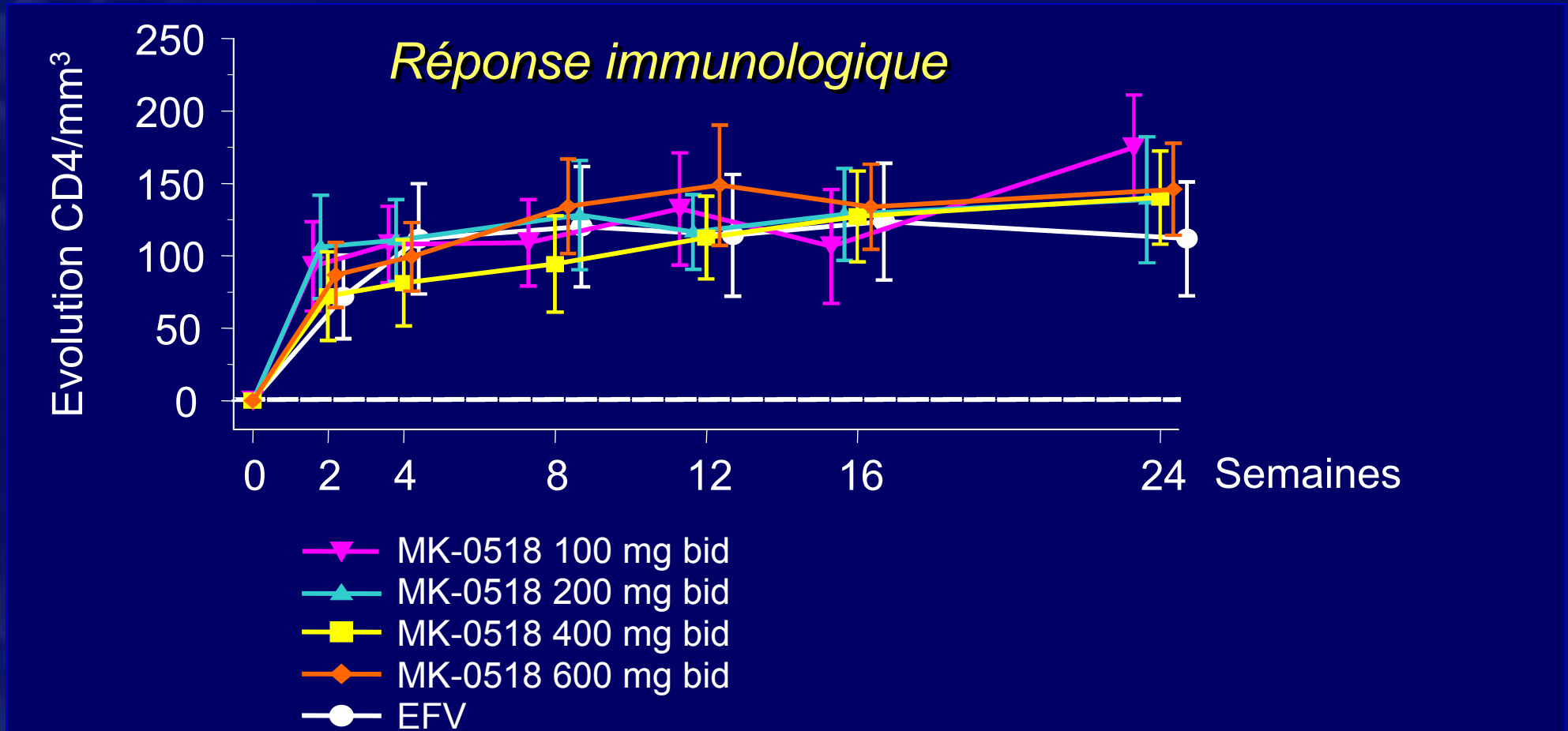
Inhibiteur d'intégrase MK-0518 en traitement initial

- Essai international (hors Europe), phase IIb, randomisé
- Patients naïfs d'ARV (CV \geq 5 000 c/ml, CD4 > 100/mm³)
- Comparaison de 5 bras (8 patients par bras de MK-0518 ayant reçu 10 jours de monothérapie préalable par MK-0518)



- ◆ TDF/3TC + MK-0518 100 mg bid (n = 39)
- ▲ TDF/3TC + MK-0518 200 mg bid (n = 40)
- TDF/3TC + MK-0518 400 mg bid (n = 41)
- ◆ TDF/3TC + MK-0518 600 mg bid (n = 40)
- TDF/3TC + EFV (n = 41)

Inhibiteur d'intégrase MK-0518 en traitement initial

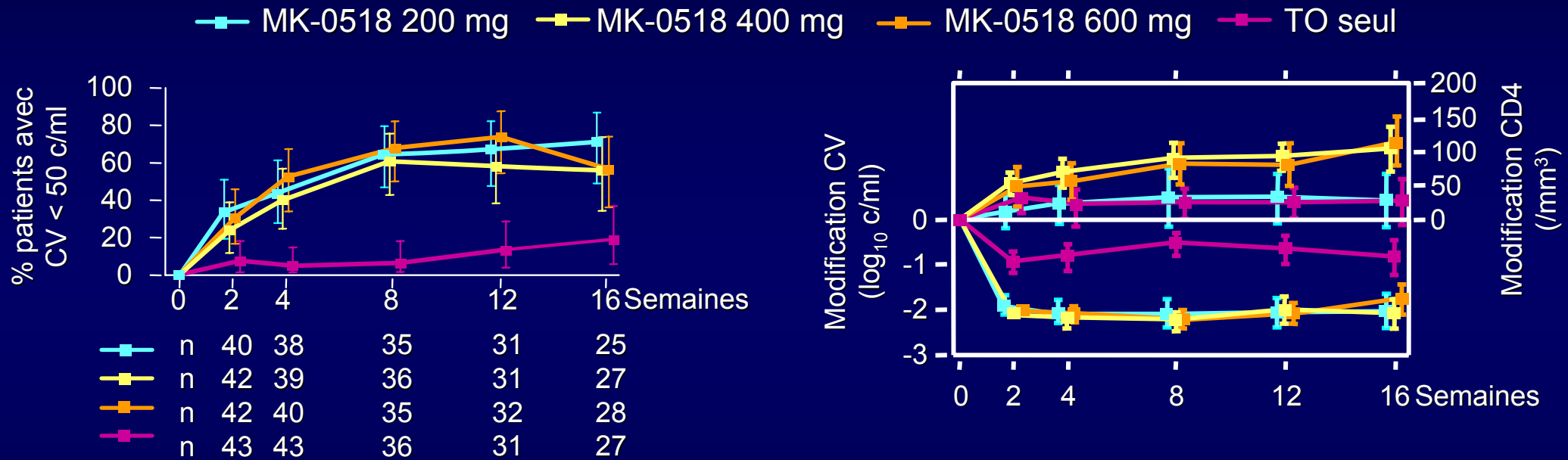


Tolérance satisfaisante :

- effets indésirables modérés et pas plus fréquents qu'avec EFV
- un seul arrêt pour augmentation ASAT/ALAT

Anti-intégrase MK-0518 chez des patients en échec tardif : essai 005 de phase IIb

Efficacité virologique et immunologique

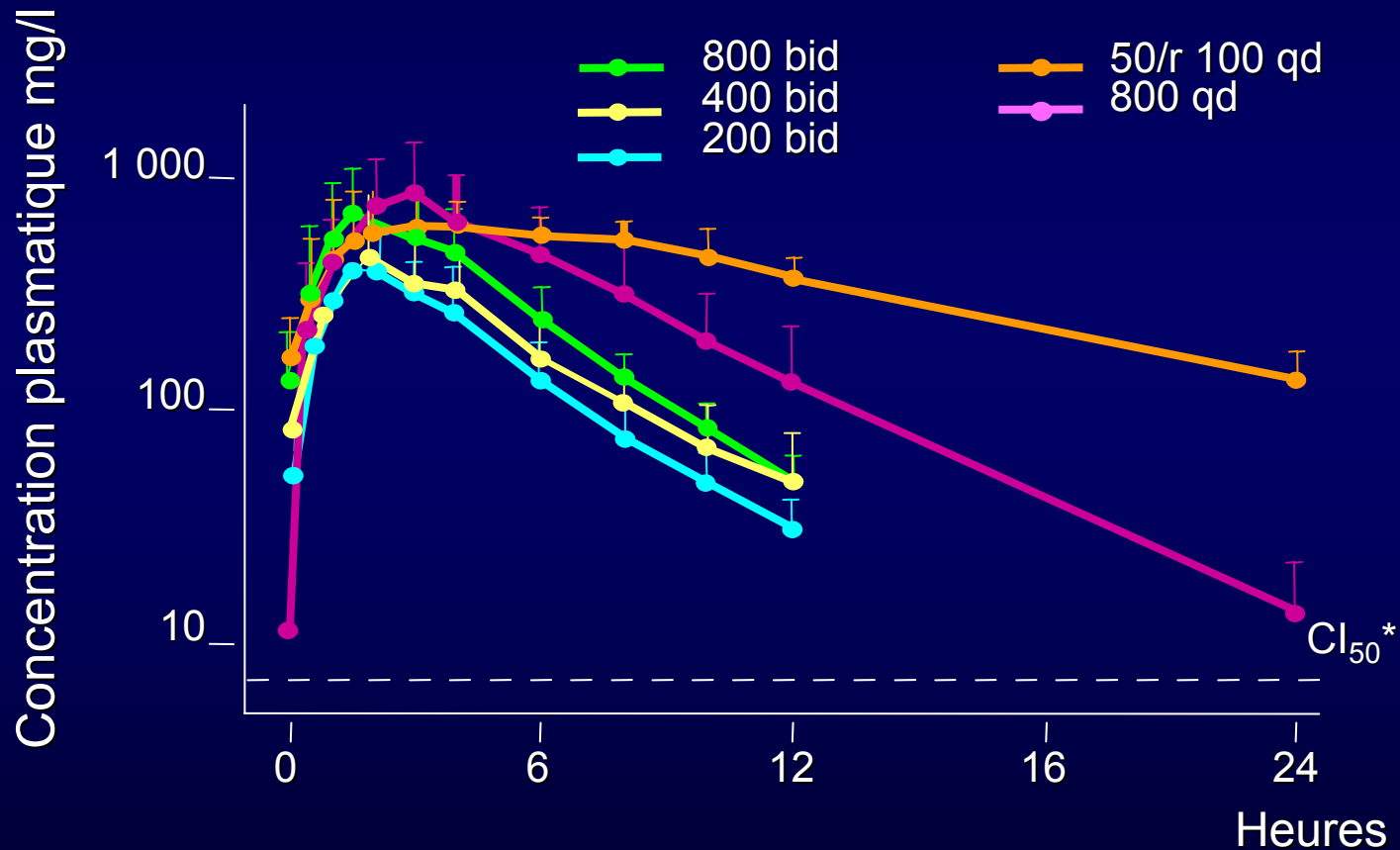


- Efficacité immédiate impressionnante : quid au long cours (résistances) ?
- Tolérance immédiate satisfaisante : quid au long cours (autres cibles enzymatiques) ?

Anti-intégrase GS-9137 : essai Gilead 0101

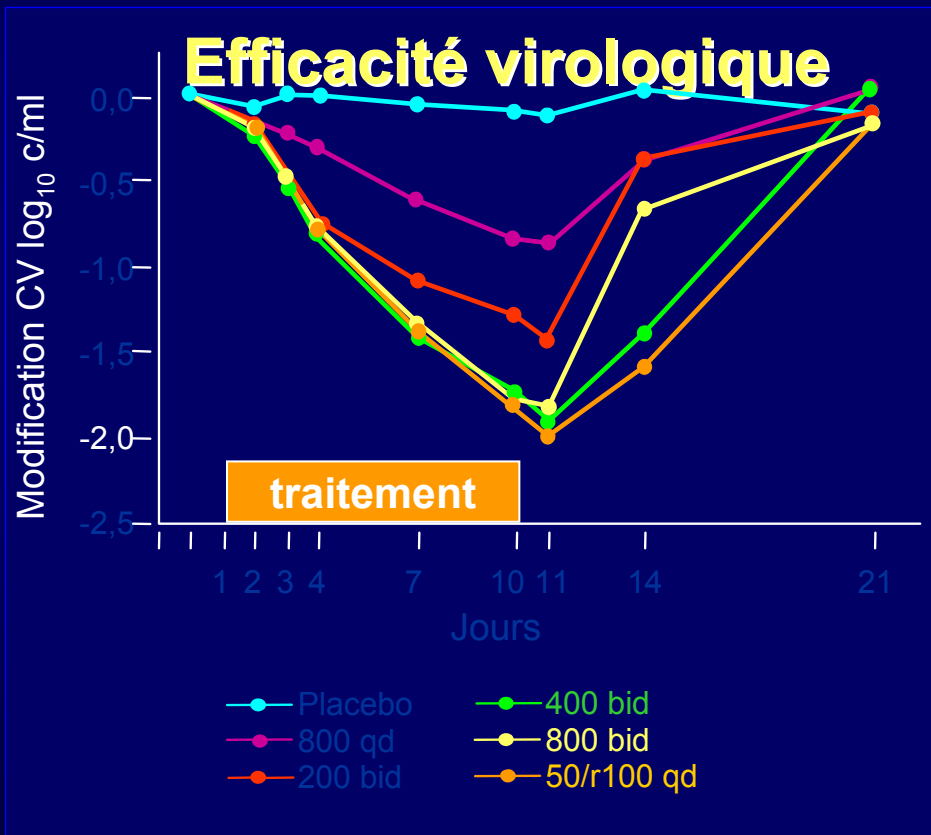
Etude pharmacocinétique

Moyenne + ET



* Avec ajustement sur liaison protéines, virus sauvage

Anti-intégrase GS-9137 : essai Gilead 0101



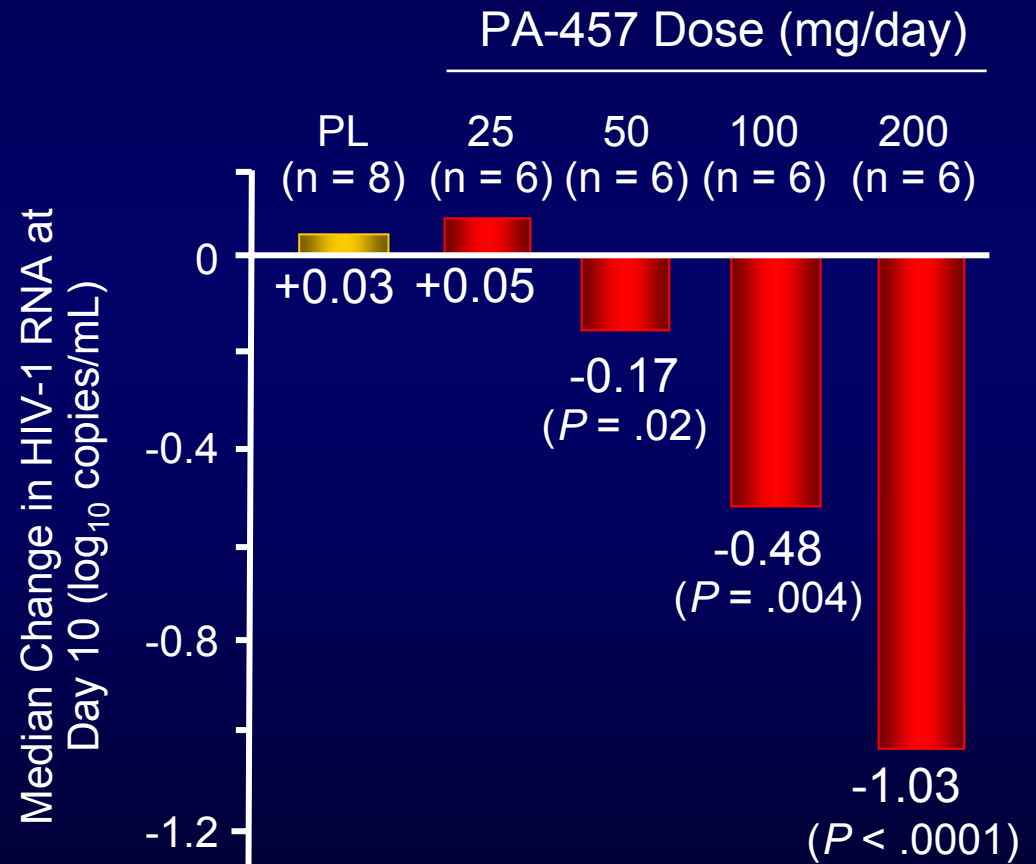
Groupes	800 mg qd (n = 6)	200 mg bid (n = 6)	400 mg bid (n = 6)	800 mg bid (n = 6)	50 mg + RTV qd (n = 6)	Placebo (n = 10)
Moyenne CV log ₁₀ c/ml à J0	4,74	4,75	5,01	4,46	5,00	4,79
Δ log ₁₀ c/ml CV à J11	-0,89 [-0,31;-1,32]	-1,44 [-0,87;-2,10]	-1,98 [-1,03;-2,44]	-1,78 [-1,27;-2,67]	-2,03 [-1,54;-2,38]	-0,13 [0,28;-0,38]
Δ log ₁₀ c/ml ≥ 1	3/6	4/6	6/6	6/6	6/6	0/6
Δ log ₁₀ c/ml ≥ 2	0/6	1/6	3/6	3/6	3/6	0/6

Comparaison globale (ANOVA) : $p < 0,0001$
 $p < 0,01$ pour chaque groupe vs Placebo
 $p < 0,01$ pour chaque groupe vs 800 mg qd

Inhibiteur de maturation PA-457

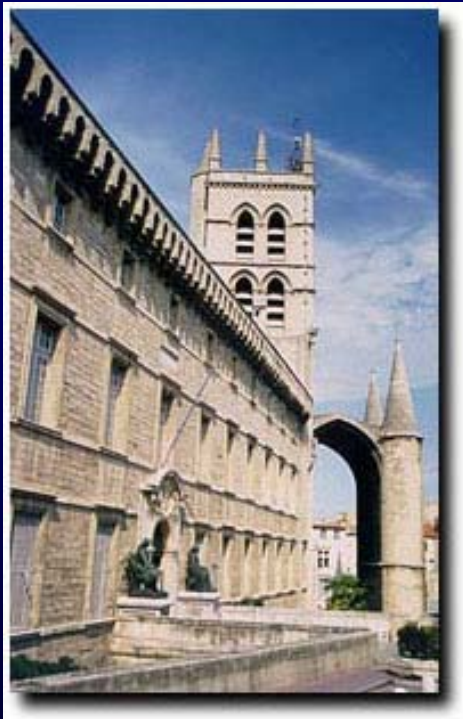
PA-457 bloque la conversion du précurseur de la capsid (p25) en protéine de capsid mature (p24) aboutissant à la libération de particules virales immatures, non infectieuses

Phase IIa de 10 jours de monothérapie



Fin ...

provisoire



Montpellier, 29 juin 2007

Workshop

**“Inhibiteurs d’Entrée et
autres nouvelles classes”**