

Nouvelles molécules

CROI 2021: restitution patients, inter-COREVIH





Dr Romain PALICH

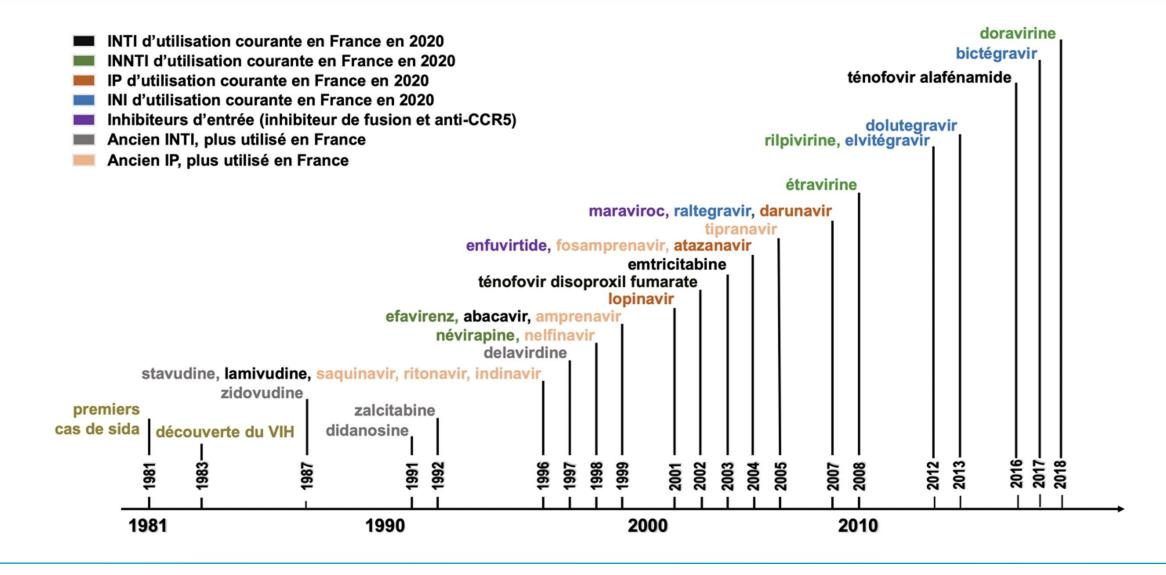
Maladies Infectieuses, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (iPLESP) INSERM UMR-S 1136



CROI 2021

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Nouveaux ARV au cours du temps

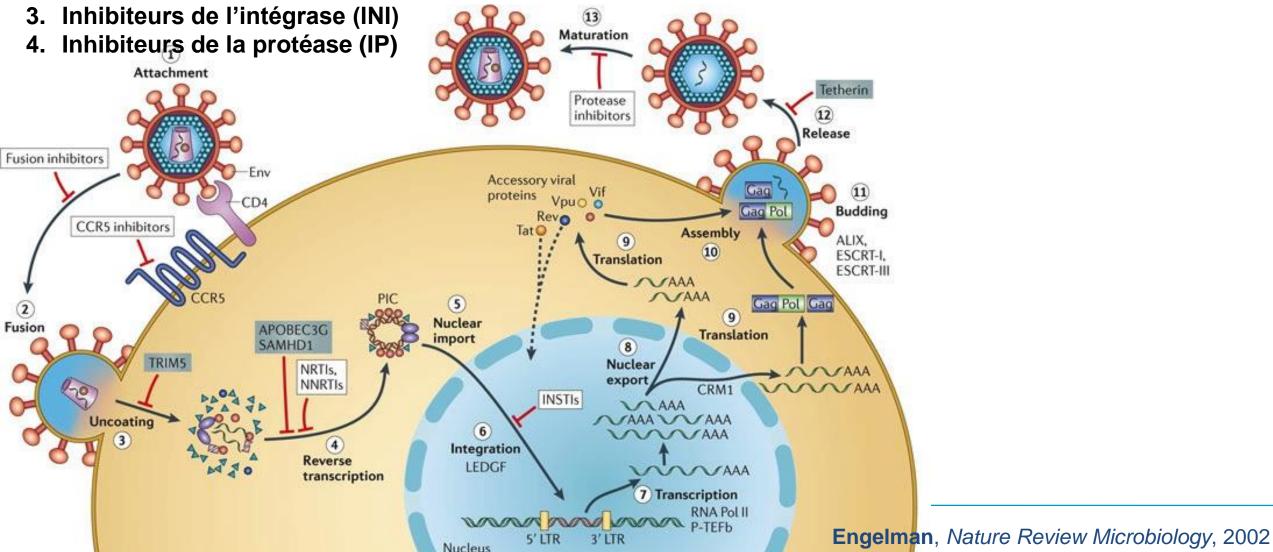


CROI 2021

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Cibles des ARV

- 1. Inhibiteurs d'entrée (inhibiteurs de fusion et anti-CCR5)
- 2. Inhibiteurs nucléosidiques / non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI, INNTI)



CROI 2021

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Le développement de GSK'232 a été arrêté par GSK.

Pipeline

Traitements ARV chez l'adulte en cours de développement

Phase I Phase II Phase III Islatravir + DOR/3TC Islatavir HRF-4467 GSK 2838'232 (2a) **TMB-607** ISL + DOR + MK-8507 (MK-8122, PPL-100) Inhibiteur de Inhibiteur de maturation Inhibiteur de maturation **INTTI Merck INTTI Merck** protéase Hetero Labs Limited Nécessite un boost MK-8507 Ambrilla → TaiMed GSK VRC01, VRC01LS (+10-1074) GSK 3739'937 INNTI Ac monoclonal dirigé FTIH* Vésatolimod (GS-9620) Famille des VRC (VRC07, MSD contre la gp12 Immunomodulateur/ Inhibiteur de maturation VRC07-523LS, 10E8VLS, GSK 3640'254 Traitement et prévention (phase III GSK agoniste TLR7 N6LS...) (oral) pour la PrEP) Gilead bNAbs dirigés contre la gp120 Inhibiteur de maturation Vicriviroc NIH (N6; ViiV) GSK $(MK-4176) \pm MK-2048$ 10-1074 (LS) boucle V3 de la GP 120 GS-9722 (élipovimab) Léronlimab Anneau intravaginal pour la PrEP + 3BNC117 (LS) site de liaison aux bNAb contre gp120 VRC07-523LS bNAbs PRO-140 (PA14) Inhibiteur de l'entrée ± INI Gilead ACTG. NIAID Inhibiteur de l'entrée NIH: Merck Traitement et prévention NTC 03739996 Ac monoclonal (IgG4 humanisée) Rockefeller, Gilead *FTIH = 1re fois chez l'homme. Combinectine GSK3732394 Cytodyn (inhibiteur fusion/adnectine) 3BNC117 (LS) + albuvirtide **UB-421 (TMB-355)** Ac monoclonal dirigé contre les (inhibiteur de fusion) CD4 United Biopharma Frontier Biotechnologies Inc. NTC03719664 Lénacapavir, phase II (naïve, TAF, bictégravir), III (MDR) SC LA, GS-6207; (GS-CA1) Inhibiteur de capside Gilead GS-9131, GS-1156 MK 4250, MK-8504, MK-8583, MK-8558, MK-2048 (INI) ne sont plus en Elsulfavirine, VM-1500 INNTI, LA IM, SC phase de développement actif. Viriom, utilisé en Russie en 1 cp/jour. Pas d'étude de phase III publiée, pas de soumission en

cours EMA/FDA

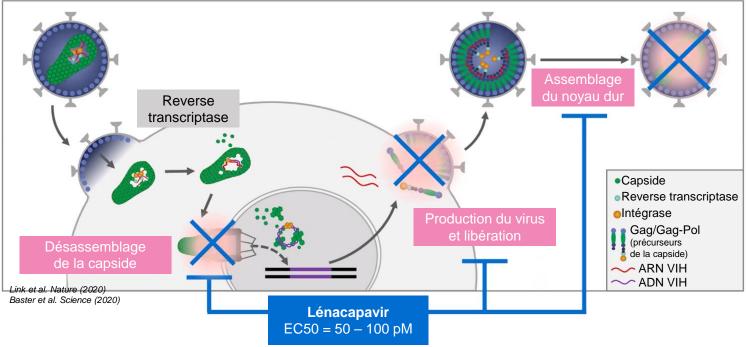
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Lénacapavir

Lénacapavir (GS-6207) : 1^{er} inhibiteur de capside du VIH-1 agissant à plusieurs étapes du cycle de la réplication virale, développé en *long acting (1)*

- Le lénacapavir (GS-6207 ou LEN) est le 1^{er} inhibiteur de capside du VIH-1 agissant à plusieurs étapes du cycle de la réplication virale, développé en long acting.
- Une seule injection s.c. de LEN permet de maintenir des concentrations optimales pendant 26 semaines et, par conséquent, de l'administrer tous les 6 mois (ou en cp : une administration hebdomadaire).

La capside est un élément central à plusieurs niveaux du cycle de réplication du VIH



Lénacapavir

Lénacapavir (GS-6207) : 1^{er} inhibiteur de capside du VIH-1 agissant à plusieurs étapes du cycle de la réplication virale, développé en *long acting (2)*

Le LEN conserve une activité sur des virus mutés résistants aux autres ARV

Classe	Mutation(s) associée(s) à une résistance (RAMs)										
thérapeutique	IM		IP		INTI		INNTI		INI		
Puissance du FC par rapport au virus sauvage	V230I	V7A	184V L90M	G48V V82A L90M	K65R	M184V	Y188L	K103N Y181C	K103N Y181C	G140S Q148R	M50I R263K
Lénacapavir	0,7	0,8	0,3	0,4	0,6	0,5	0,5	0,5	0,96	1,3	0,9
Bevirimat (IM)	> 68	> 68									
Atazanavir (IP)			33	33							
FTC (INTI)					13	> 42					
Éfavirenz (INNTI)							> 23	> 23			
EVG (INI)									> 53	> 53	5,1

IM = inhibiteur de maturation.

Link et al. Nature (2020)

Lénacapavir

Lénacapavir (GS-6207) : interactions médicamenteuses potentielles

- Inducteur puissant (RIF) diminue de 85 % le LEN : inducteurs puissants non autorisés
- Inducteur modéré (EFV) : données en attente, pour l'instant non autorisé
- Pas d'effet de FAM sur la PK de LEN (données non montrées) : agents anti-acides (anti-H2, IPP) autorisés

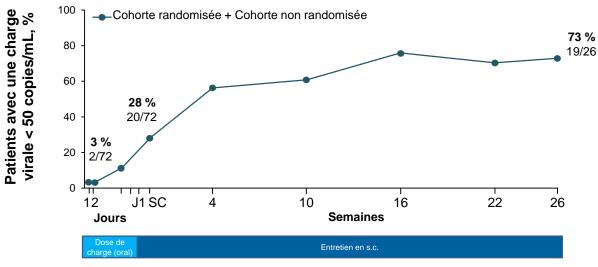
LEN : profil d'interactions médicamenteuses potentielles en clinique

	CYP3A	UGT1A1	P-gp	BCRP	OATP
Substrat	Oui – Mineur (VORI)	Oui – Sensible (ATV/COBI)	Oui (COBI, DRV/co)	N.A.*	N.A.*
Inhibiteur	Oui – Modéré	N.A.*	Oui – Faible	Oui – Faible	Non

^{*} non applicable : étude jugée inutile sur la base des données précliniques

Lénacapavir

Efficacité virologique du lénacapavir en injectable tous les 6 mois, chez des patients très largement prétraités et infectés par des virus multirésistants (3)



Sélection de la résistance sous traitement

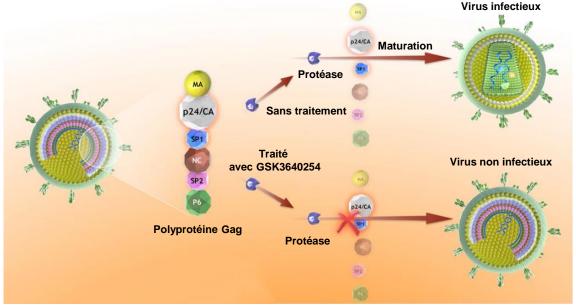
Patient	ARV actifs dans le traitement optimisé	Lors des visites antérieures sous LEN	Sélection de mutations au niveau de la capside	Lors des visites suivantes sous LEN
#1	Aucun	Contrôlé	M66I, N74D (à S10 : 2870 copies/mL)	Contrôlé avec changement du traitement optimisé
#2	DRV/COBI, DTG, RPV	Contrôlé	M66I (à S26 : 561 copies/mL)	Contrôlé sans changement du traitement optimisé

→ Ces données démontrent l'intérêt du développement du lénacapavir dans le traitement et la prévention de l'infection par le VIH

Inhibiteur de maturation

Un nouvel inhibiteur de maturation (GSK'254) en phase lla (1)

Mécanisme d'action: inhibition de dernier clivage entre la p24 et SP1, entraînant la formation de virus immatures, non infectieux.



© D'après Spinner C et al.

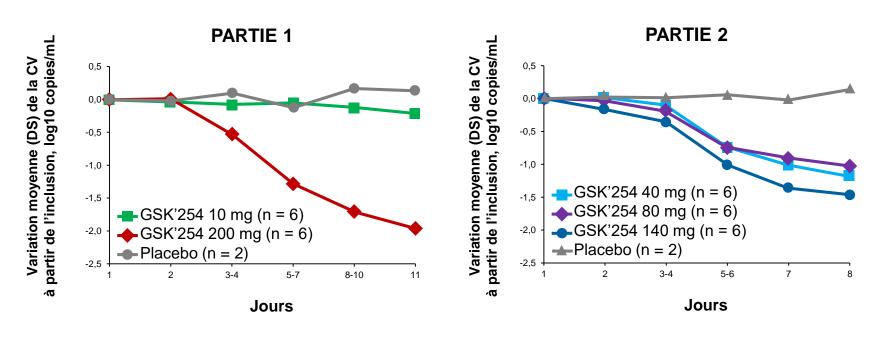
- Étude de phase Ila randomisée, en double insu, évaluant versus placebo l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du GSK'254 administré en monothérapie et en une fois par jour avec un repas à teneur en graisses modérées chez des adultes naïfs de traitement infectés par le VIH-1:
 - Dans la 1^{re} partie (n = 14), les patients ont reçu GSK'254 à la dose de 10 ou 200 mg pendant 10 jours.
 - Dans la 2º partie (n = 20), les patients ont reçu GSK'254 à la dose de 40, 80 ou 140 mg pendant 7 jours, afin de diminuer le risque de survenue de la résistance.
 - Critère d'évaluation primaire : variation maximale de la charge virale à partir de J1

Inhibiteur de maturation

Un nouvel inhibiteur de maturation (GSK'254) en phase lla (2)

- Les concentrations moyennes de GSK'254 étaient supérieures à la cible d'efficacité clinique de 110 ng/mL pour les doses de 40 à 200 mg
- Dans la partie 1 de l'essai, 4 des 6 patients du groupe de 200 mg ont développé une résistance avec la sélection à J11 de la mutation A364V.
 Sous une monothérapie plus courte, aucune résistance n'a été observée dans la partie 2.

Diminution de la charge virale selon les différentes doses de GSK'254



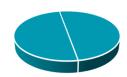
Islatravir/MK-8507

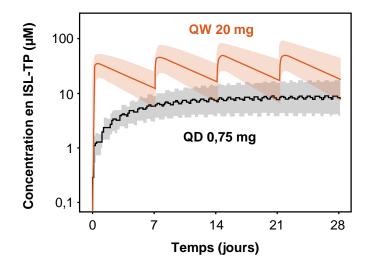
Sélection de dose modélisée pour ISL/MK-8507 oral une fois par semaine : une étude de phase IIb (1)



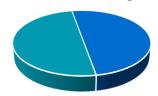
Benchmark ISL-TP:

modèle pharmacocinétique de population QD (× 1/j) versus QW (× 1/sem.)





Doses dans les études de phase II VIH QW ISL 20 mg MK-8507 100, 200, 400 mg



ISL + MK-8507 Modélisation de la dynamique virale

- PK (variabilité); PD (IC50 clinique)
- IC50 (variants de résistance)
- Adhérence au traitement



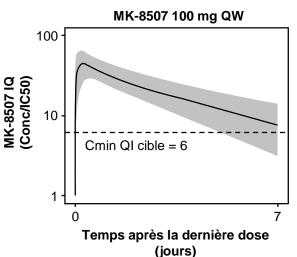
Prédiction de l'efficacité à long terme

(% de patients avec une CV < 50 copies/mL à S48)



MK-8507





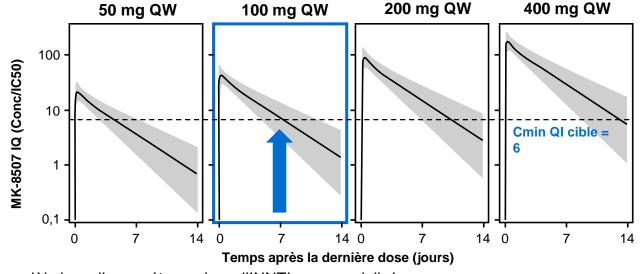
QI = quotient inhibiteur, défini par concentration en MK-8507

Islatravir/MK-8507

Sélection de dose modélisée pour ISL/MK-8507 oral une fois par semaine : une étude de phase IIb (2)

MK-8507

Les doses ≥ 100 mg QW permettent d'atteindre la cible PK (QI = 6) MK-8507 : les doses ≥ 100 mg × 1/sem. (QW) permettent d'atteindre les Cmin cible



- Cible PK à 7 jours (QI=6) basé sur un modèle issu d'une méta-analyse d'INNTI commercialisés
- Une 6 fois C_{min}/QI pour les INNTI a montré une efficacité importante en phase III sans apparition de mutants sous un backbone de 2 INTIs
- QI = quotient inhibiteur, défini par concentration en MK-8507 IC₅₀ in vitro

→ ISL 20 mg en association avec MK-8507 100 mg, 200 mg et 400 mg permet :

- Une efficacité et une activité antivirale > 90 % pour les variants courants associés à une résistance aux INTI/INNTI
- Une efficacité robuste en tenant compte des conditions d'adhérence au traitement en vie réelle