



# Nouvelles molécules

**CROI 2021 : restitution patients, inter-COREVIH**

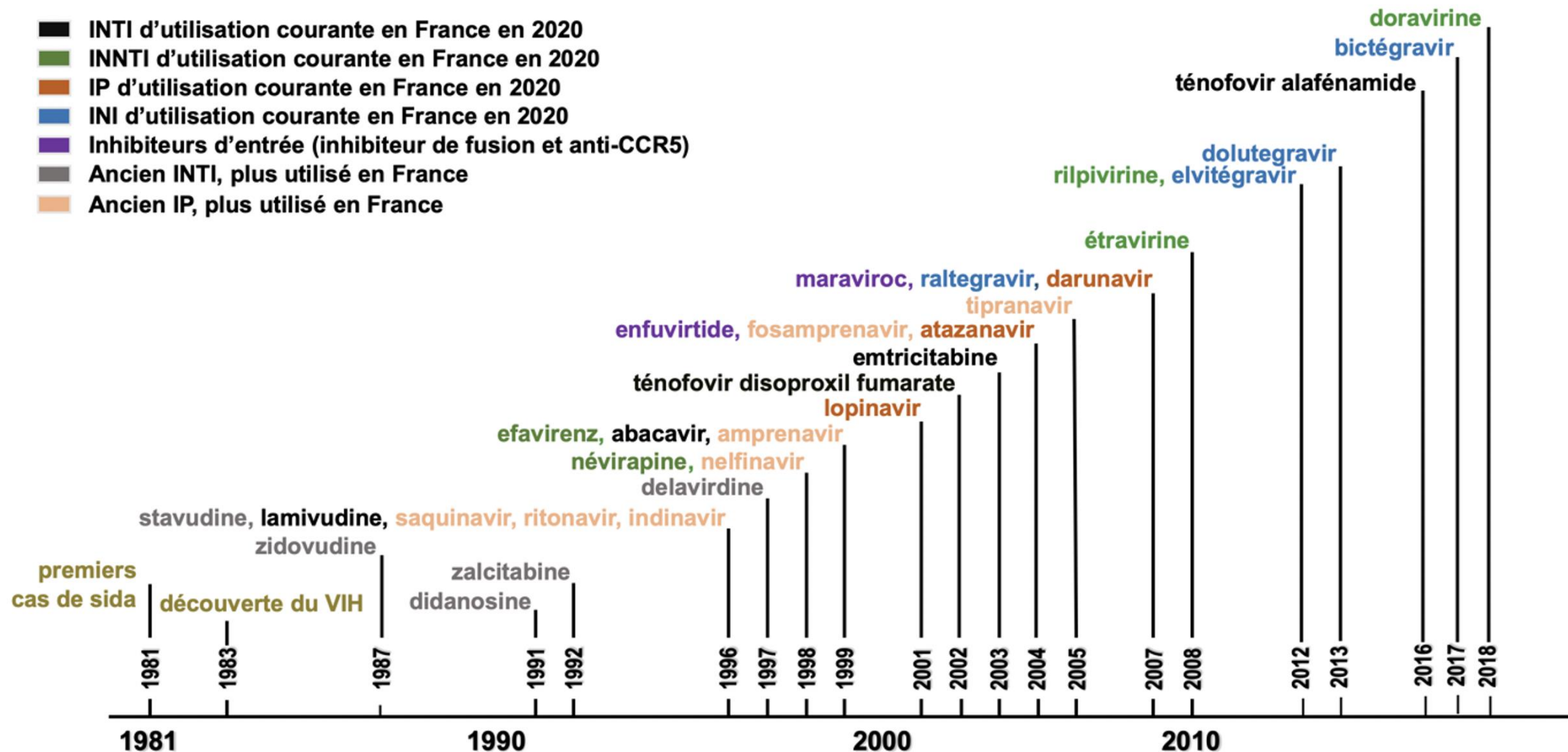


**Dr Romain PALICH**

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

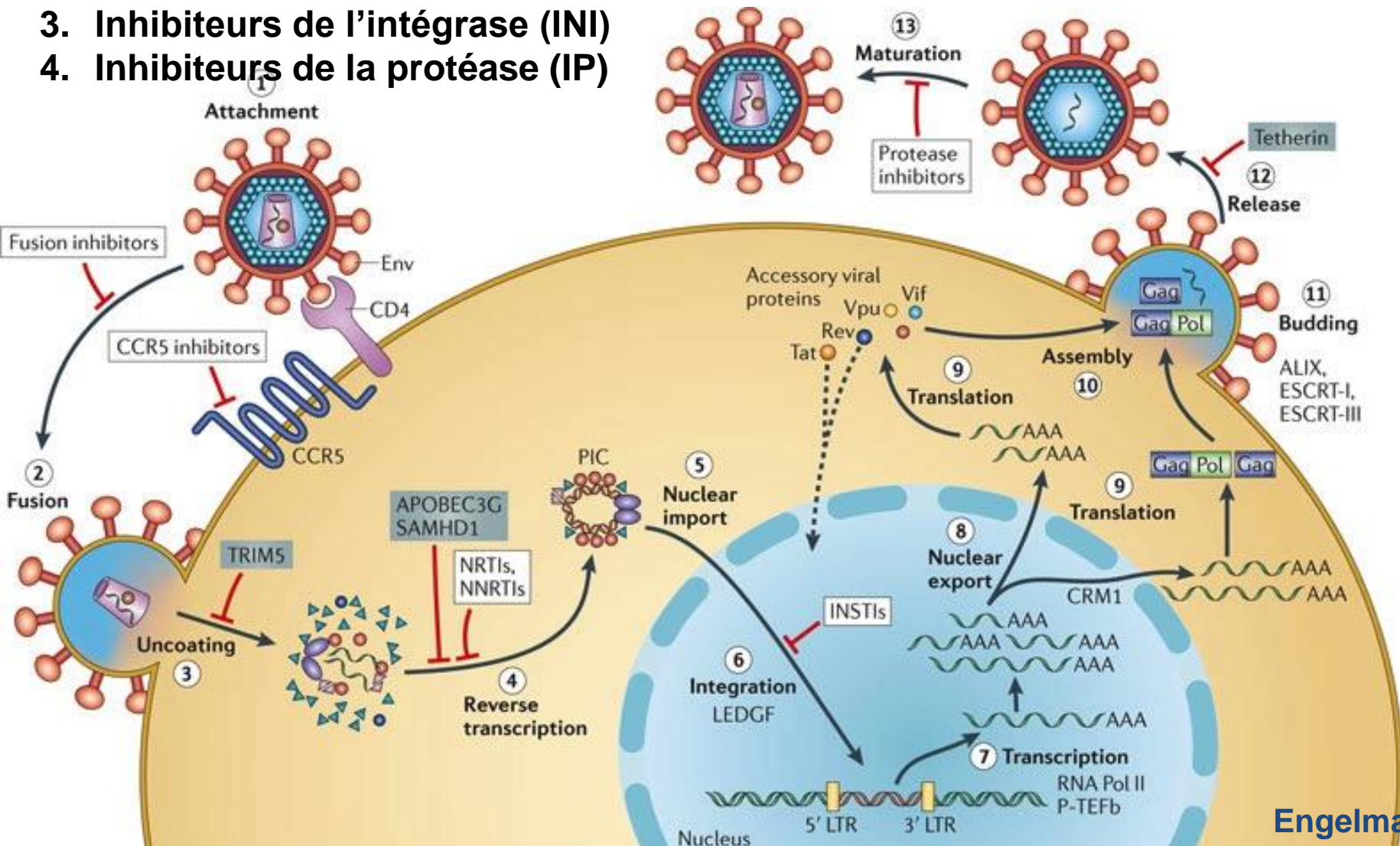


## Nouveaux ARV au cours du temps

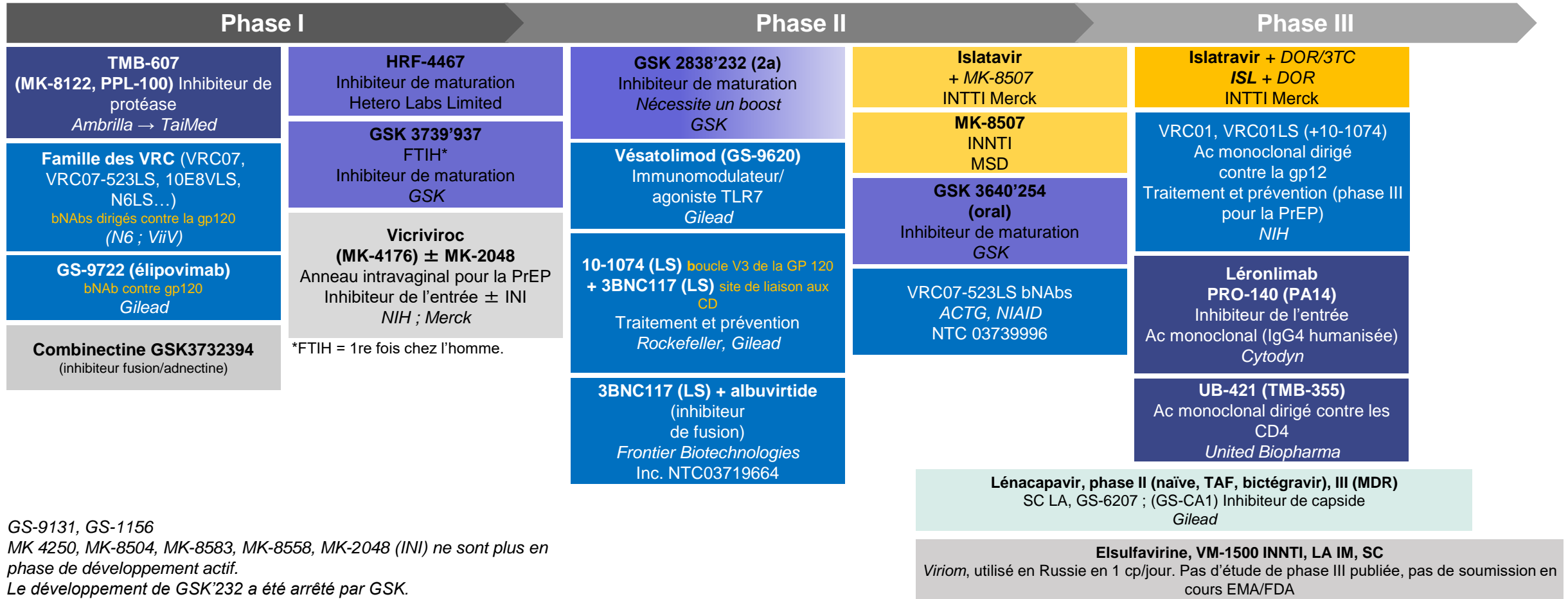


## Cibles des ARV

1. Inhibiteurs d'entrée (inhibiteurs de fusion et anti-CCR5)
2. Inhibiteurs nucléosidiques / non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI, INNTI)
3. Inhibiteurs de l'intégrase (INI)
4. Inhibiteurs de la protéase (IP)



## Traitements ARV chez l'adulte en cours de développement



GS-9131, GS-1156

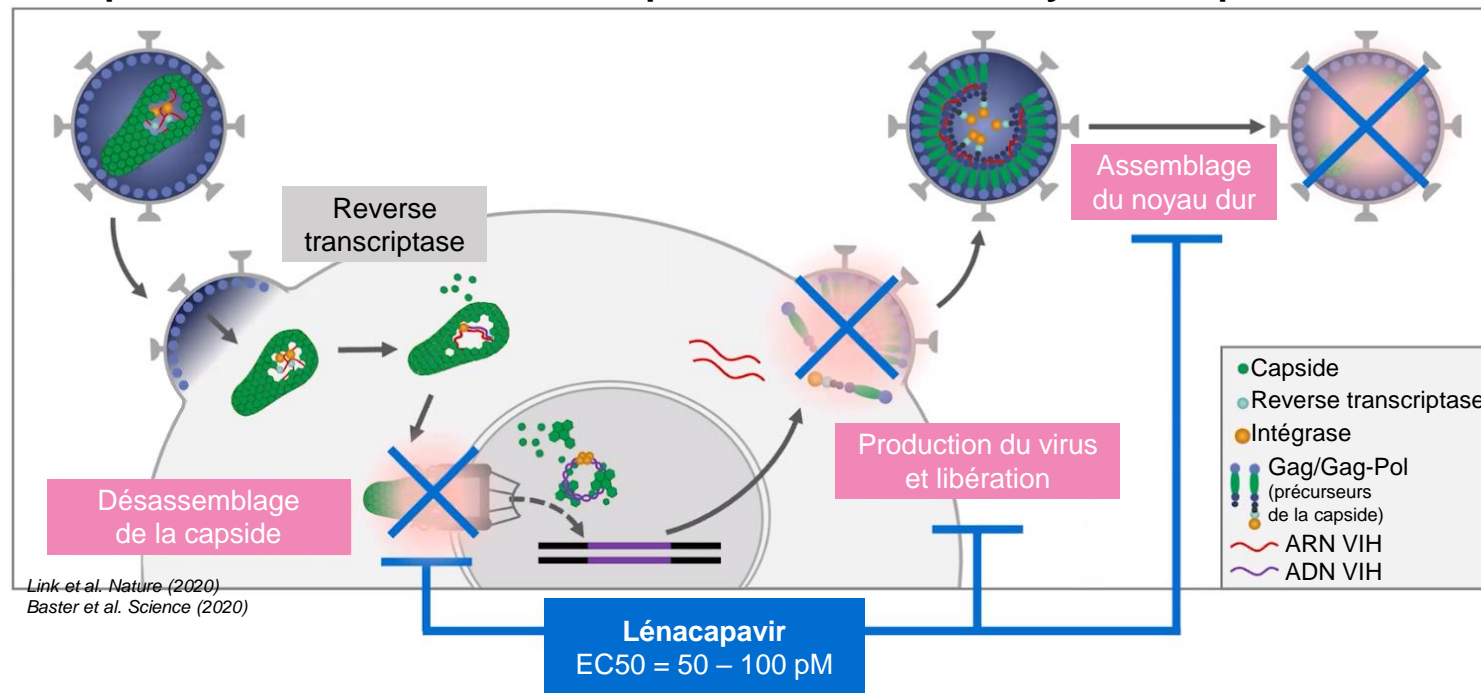
MK 4250, MK-8504, MK-8583, MK-8558, MK-2048 (INI) ne sont plus en phase de développement actif.

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

## Lénacapavir (GS-6207) : 1<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> 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<sup>er</sup> inhibiteur de capsid 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 thérapeutique	Mutation(s) associée(s) à une résistance (RAMs)										
	IM		IP		INTI		INNTI		INI		
Puissance du FC par rapport au virus sauvage	V230I	V7A	I84V 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 (GS-6207) : interactions médicamenteuses potentielles

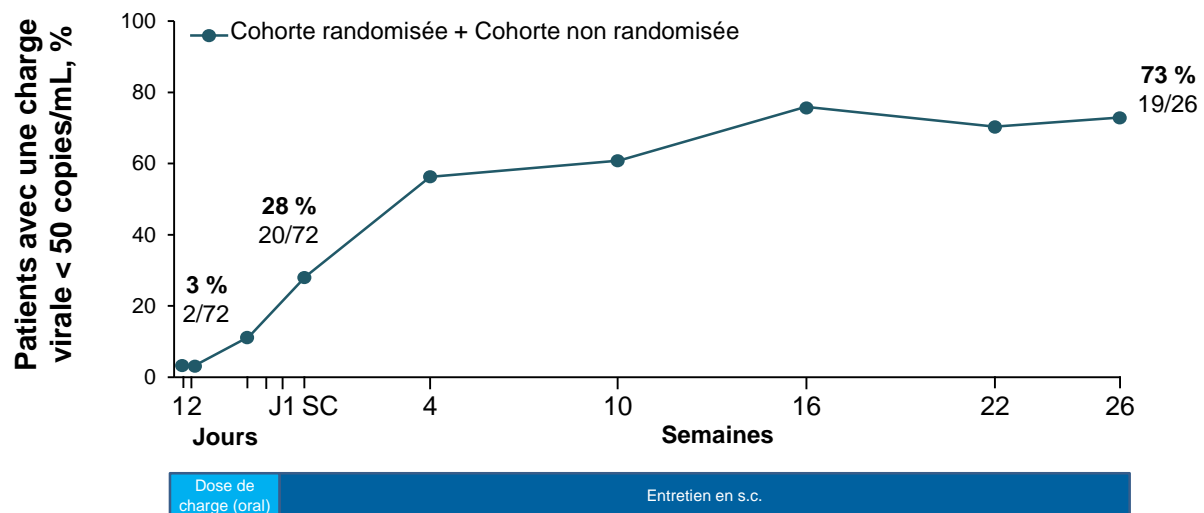
- Inducteur puissant (RIF) diminue de 85 % le LEN : inducteurs puissants non autorisés
- Inducteur modéré (EFV) : données en attente, pour l'instant non autorisé
- Pas d'effet de FAM sur la PK de LEN (données non montrées) : agents anti-acides (anti-H2, IPP) autorisés

### LEN : profil d'interactions médicamenteuses potentielles en clinique

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

\* non applicable : étude jugée inutile sur la base des données précliniques

## 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

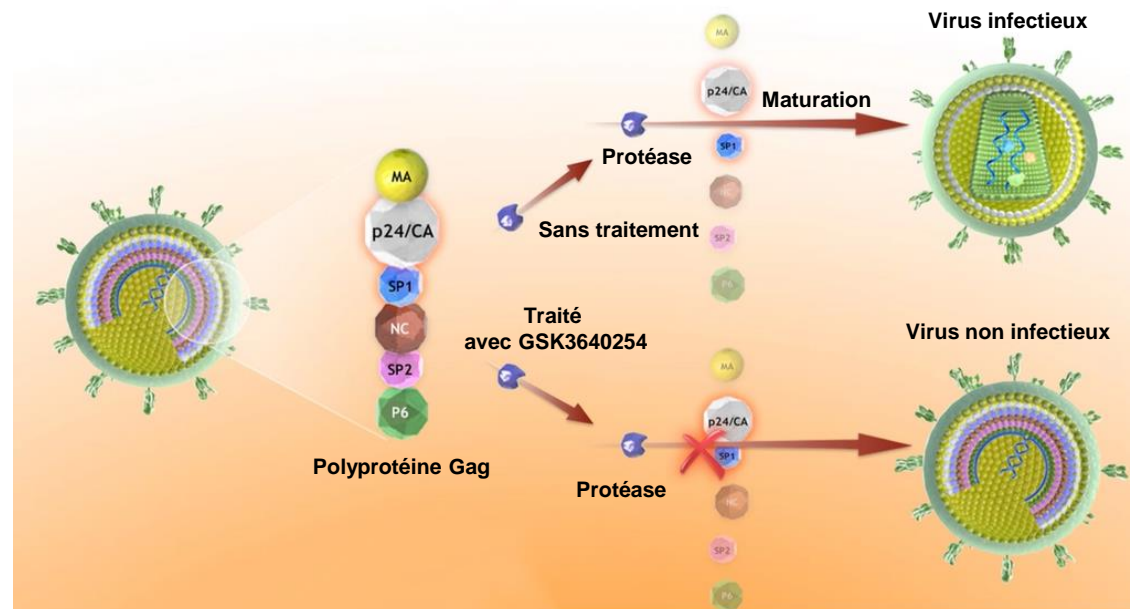
Patient	ARV actifs dans le traitement optimisé	Lors des visites antérieures sous LEN	Sélection de mutations au niveau de la capside	Lors des visites suivantes sous LEN
#1	Aucun	Contrôlé	M66I, N74D (à S10 : 2870 copies/mL)	Contrôlé avec changement du traitement optimisé
#2	DRV/COBI, DTG, RPV	Contrôlé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



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

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



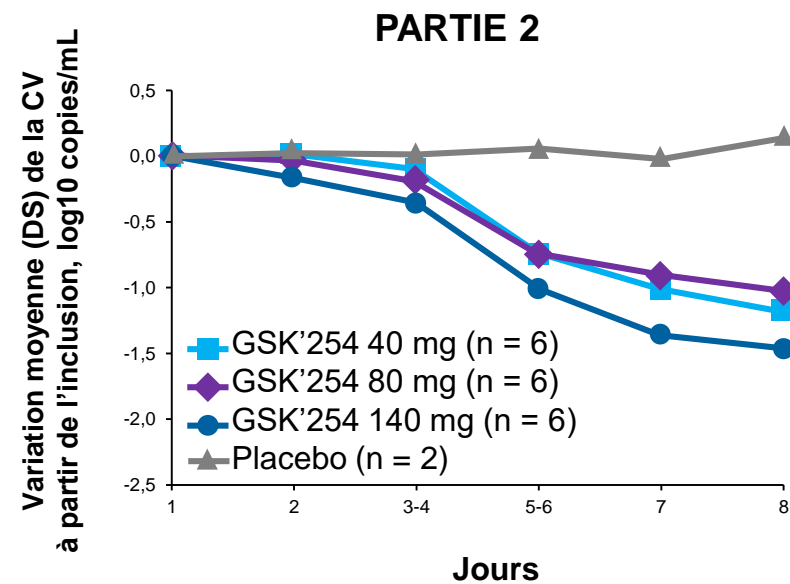
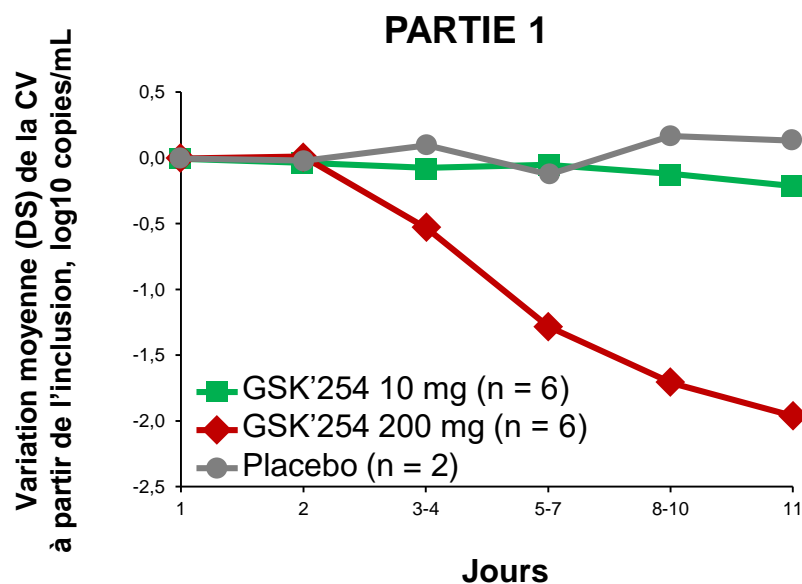
© D'après Spinner C et al.

- Étude de phase IIa 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<sup>re</sup> partie (n = 14), les patients ont reçu GSK'254 à la dose de 10 ou 200 mg pendant 10 jours.
  - Dans la 2<sup>e</sup> 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**

## Un nouvel inhibiteur de maturation (GSK'254) en phase IIa (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

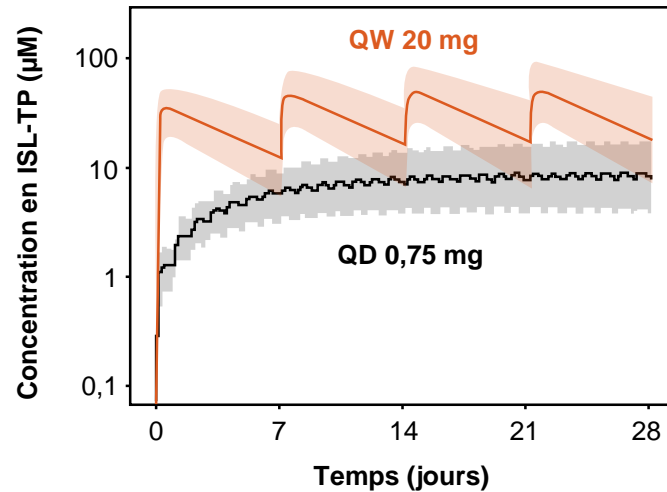


## Sélection de dose modélisée pour ISL/MK-8507 oral une fois par semaine : une étude de phase IIb (1)

**ISL**

Islatravir

**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

Simulations

**Prédiction de l'efficacité à long terme**

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

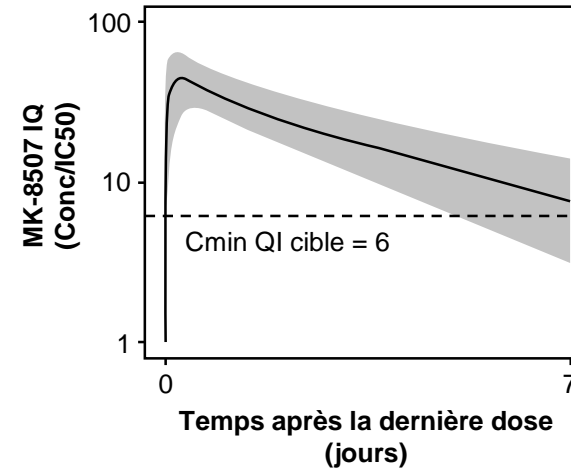
**Cible PK**  
Modèle

pharmacocinétique de population

**MK-8507**



**MK-8507 100 mg QW**



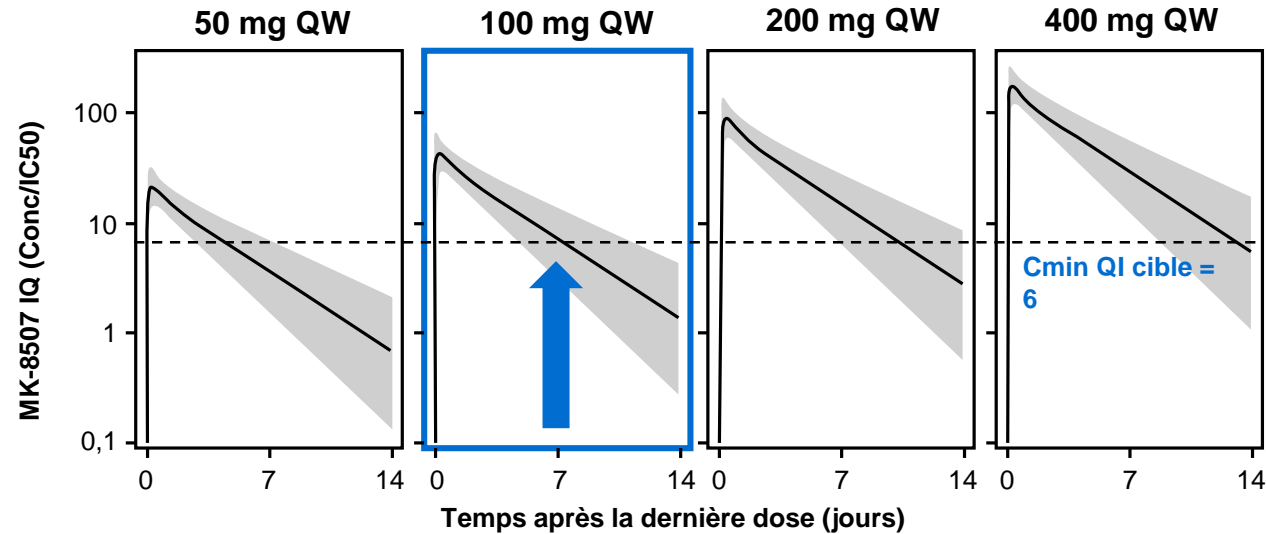
QI = quotient inhibiteur, défini par  $\frac{\text{concentration en MK-8507}}{\text{IC50 in vitro}}$

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

**MK-8507**

Les doses  $\geq 100$  mg  
QW permettent  
d'atteindre la cible PK  
(QI = 6)

MK-8507 : les doses  $\geq 100$  mg  $\times$  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  $\frac{\text{concentration en MK-8507}}{IC_{50} \text{ in vitro}}$
- **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