

VIH : anti-CCR 5

Prof. Jacques REYNES

. Maladies infectieuses et tropicales,

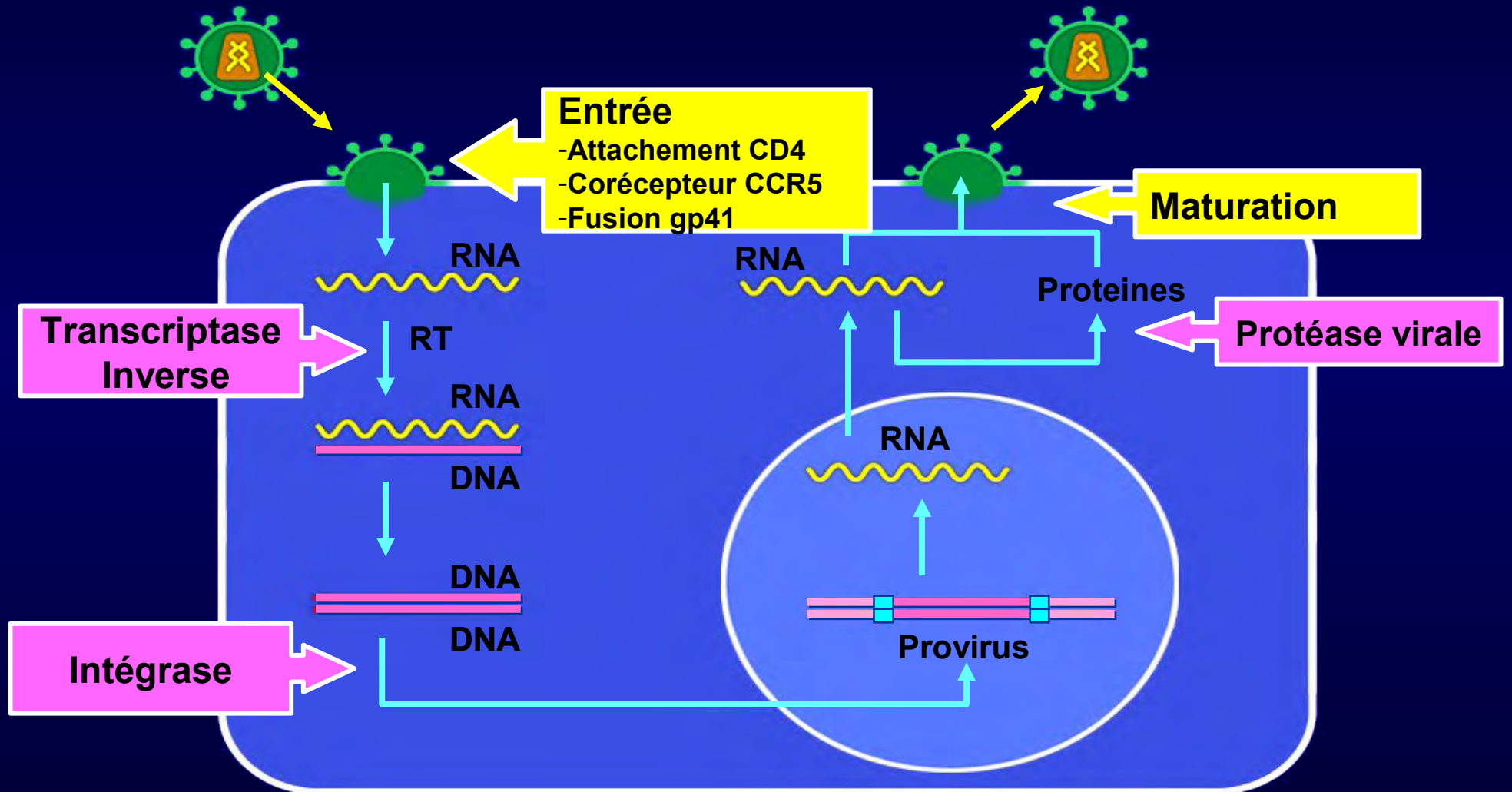
Pôle infectiologie, CHU

. Faculté de Médecine,

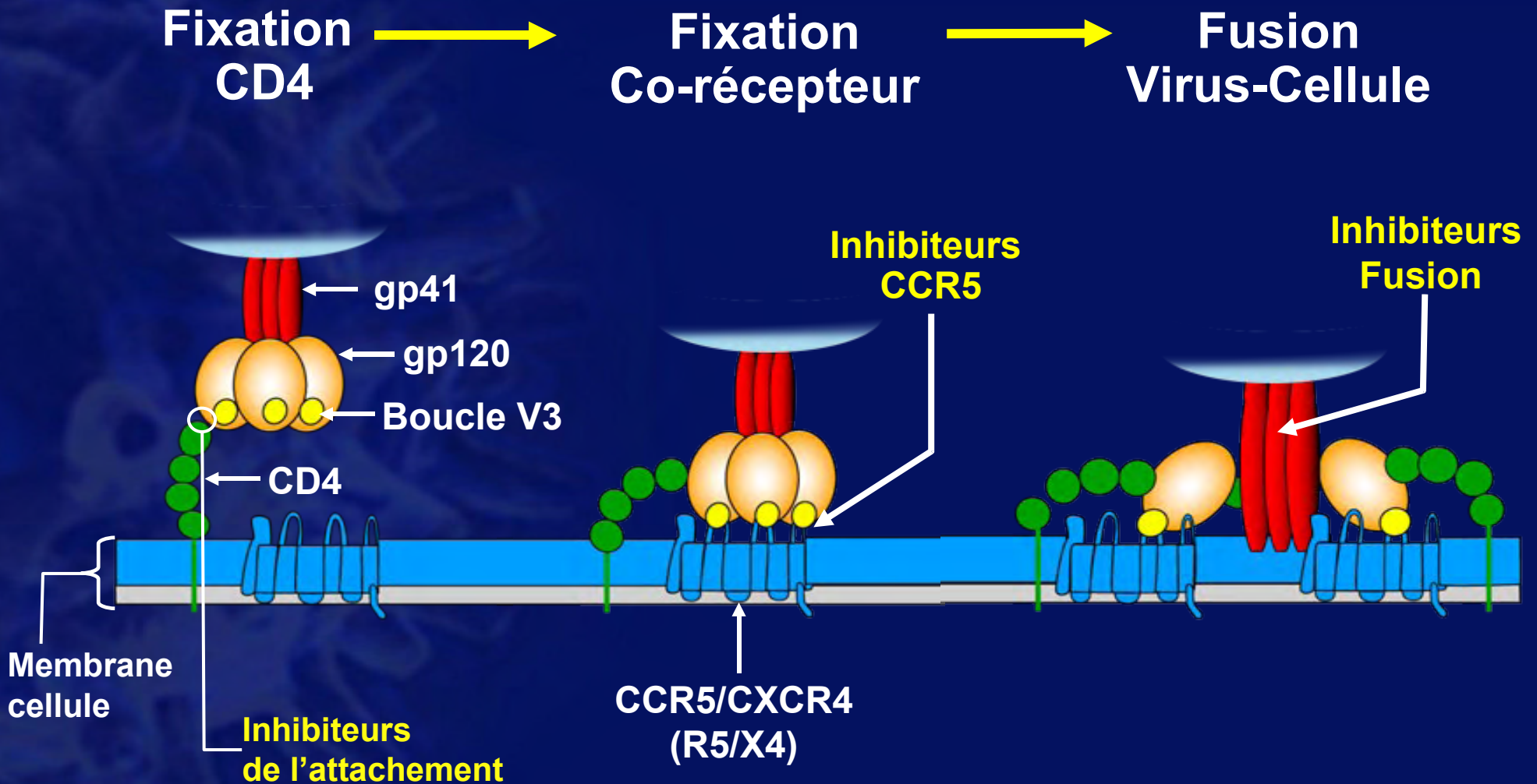
UMR 145 “VIH et maladies associées”

MONTPELLIER

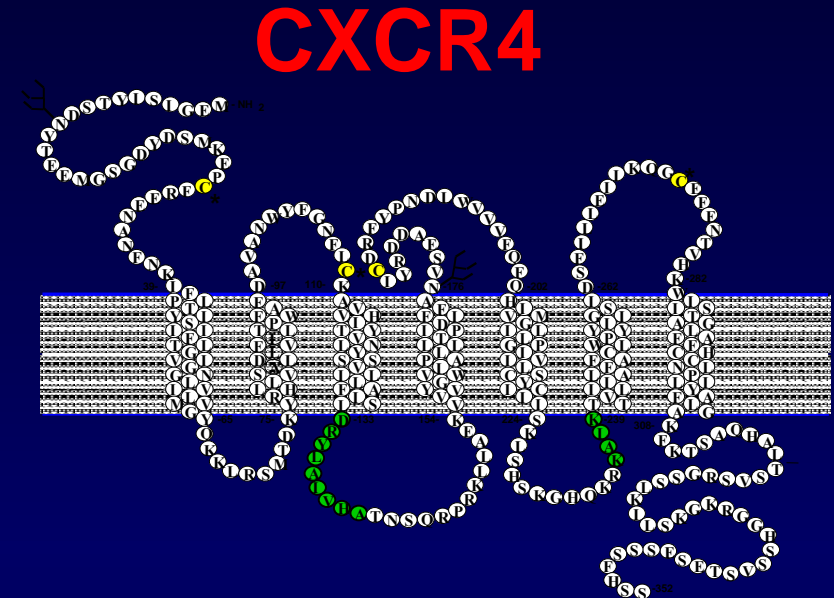
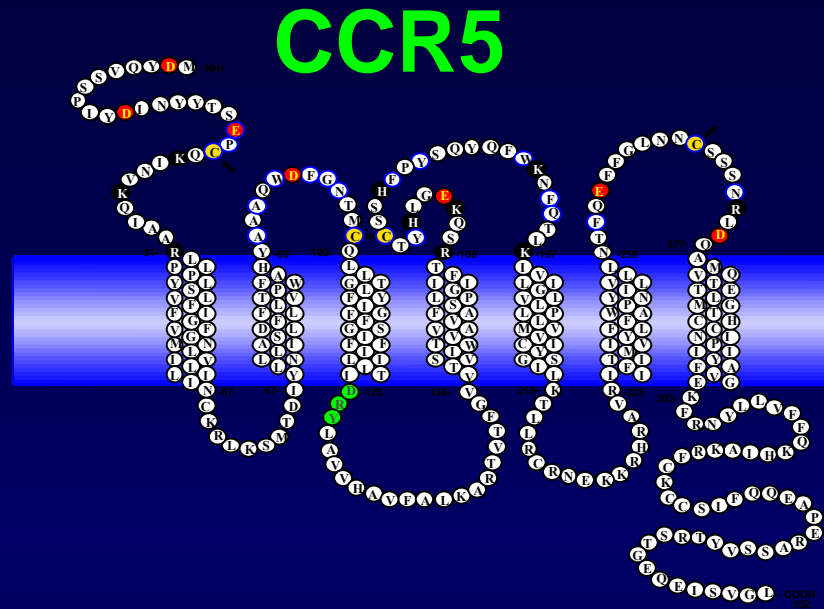
Cycle VIH et cibles des antirétroviraux



Inhibition de la fixation au corecepteur CCR5



2 Récepteurs de chimiokines impliqués



- Ligands naturels: MIP-1a, MIP-1b, RANTES

- délétions Δ -32 sur CCR5

- **Virus R5** (M-tropic, NSI)

- Ligand naturel: SDF-1

- **Virus X4** (T-tropic, SI)

Détection en phase tardive

Association avec progression

Virus **R5X4** (dual-tropic) J Reynes Mars 2007

V3 Sequence Variability and Co-Receptor Usage

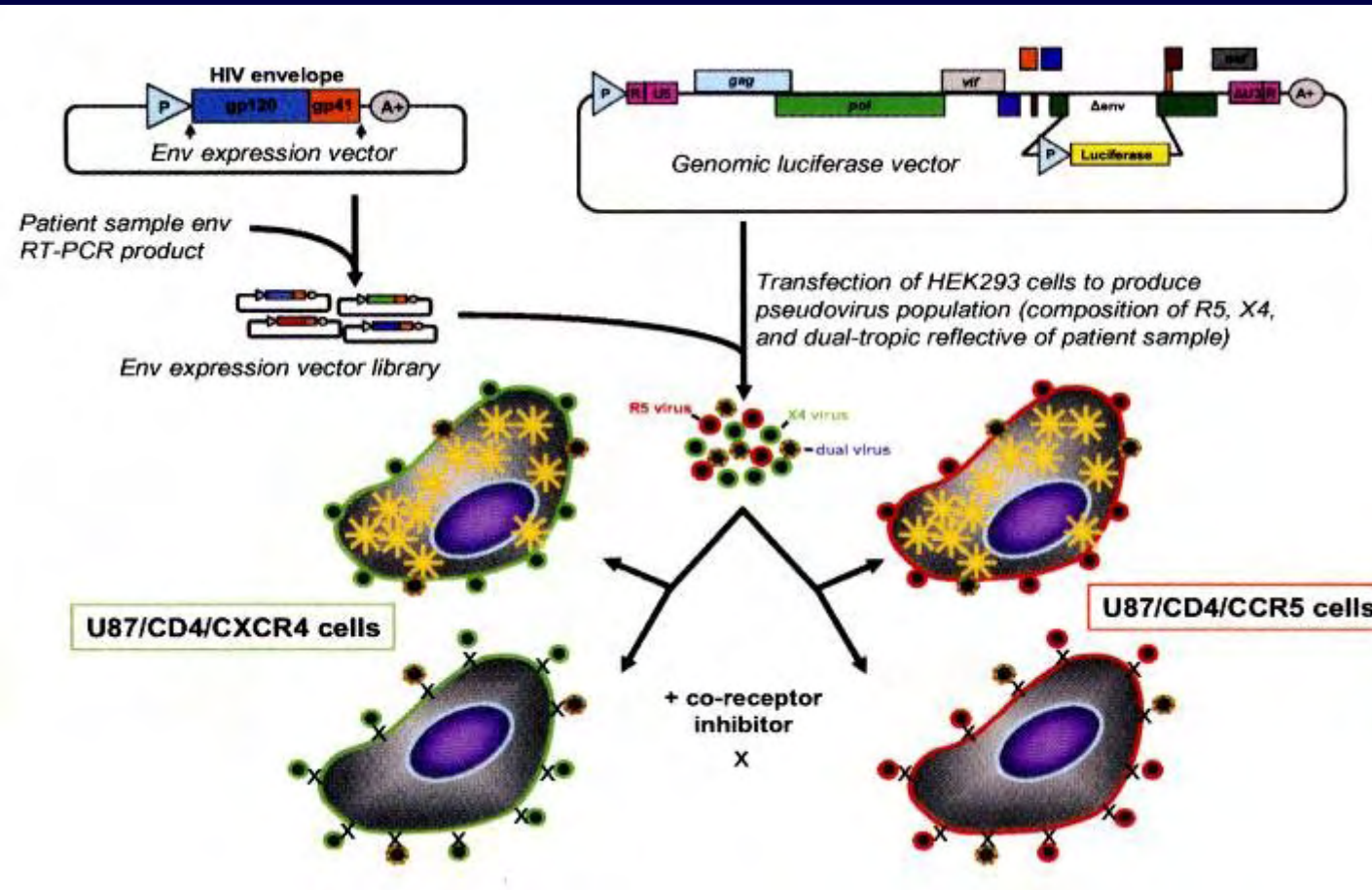
	Sequence	Tropism
ASM34	CTRPNN ^Y TRK ^R ISIGPGRAF ^H ATGNIIGDIRRAHC	R5/X4
ASJM108	CTRPNNNTRK ^S IHIGPGRAFYTTG ^E IIGNIRQAHC	R5 only
ASM42	CTRPNNNTRK ^G IHIGPGKAFYATGGIIGDIRQAHC	R5 only
ASM57	CTRPNNNTRK ^G IHIGPGRAFYATG ^E IIGNIRQAHC	R5 only
US657	CTRPNNNTRK ^G IHIGPGRALYTTG ^E VIGNIRQAHC	R5 only
US660	CTRPNNNTRK ^S IHIGPGRAFYTTG ^E IIVGDIRQAHC	R5 only
US714	CIRPNNNTRRS ^S IHMGPGRAFYATG ^D IIGDIRQAHC	R5 only
US727	CTRPNNNTRK ^S VSLGPGSAWYATG ^D IIGDIRQAHC	R5 only

11
25

Letters = assoc. R5-like sequences
Letters = assoc. X4-like sequences

- * **Basic amino acid changes at positions 11/25 in V3 are associated with X4-using viruses (de Jong et al. 1992; Fouchier et al. 1995)**
- * **Other sequence changes in/outside V3 can also be associated with X4-using viruses**

Trofile™ Co-Receptor Tropism Assay (Monogram Biosciences)



Limites de ce test phénotypique:

- Sensibilité de l'amplification par RT-PCR:

- 94 % entre 500 et 5000 copies/ml

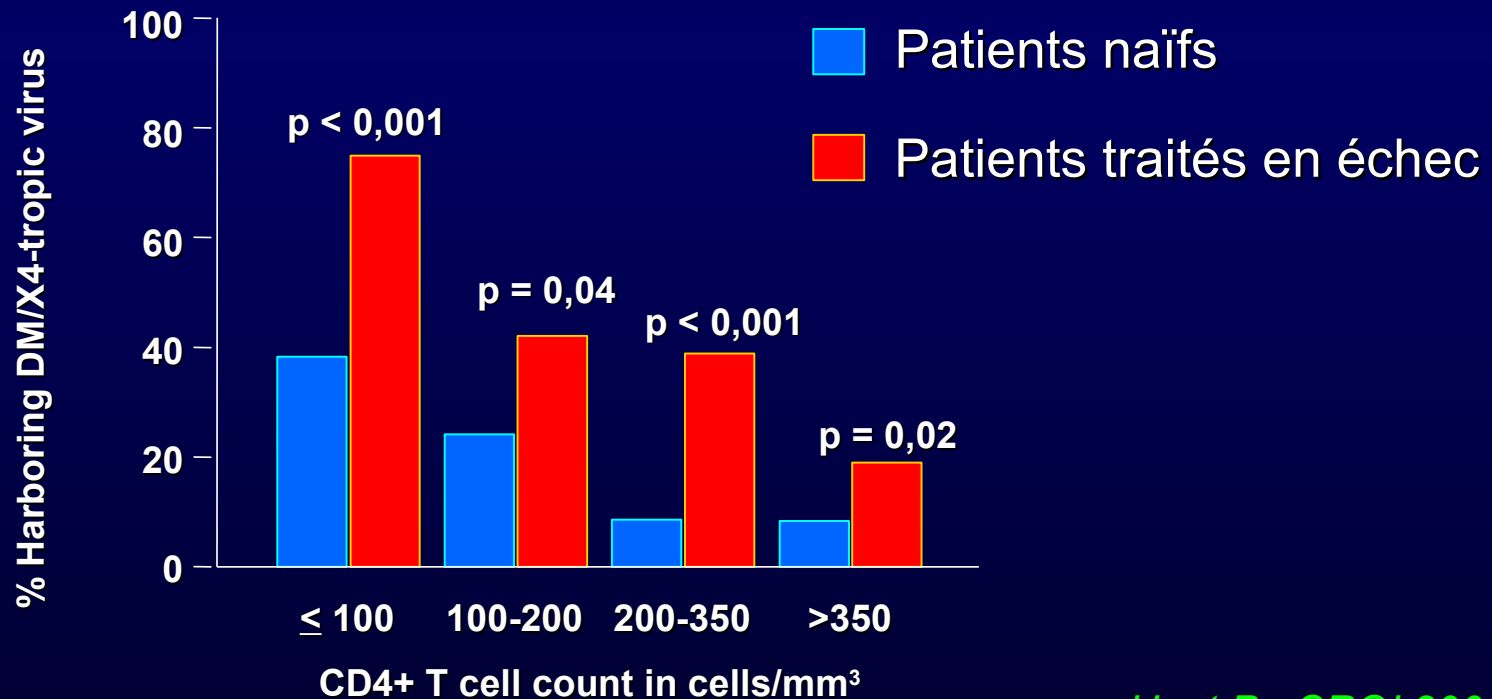
- Sensibilité de détection des populations minoritaires

- 100 % de détection d'une population > 10%

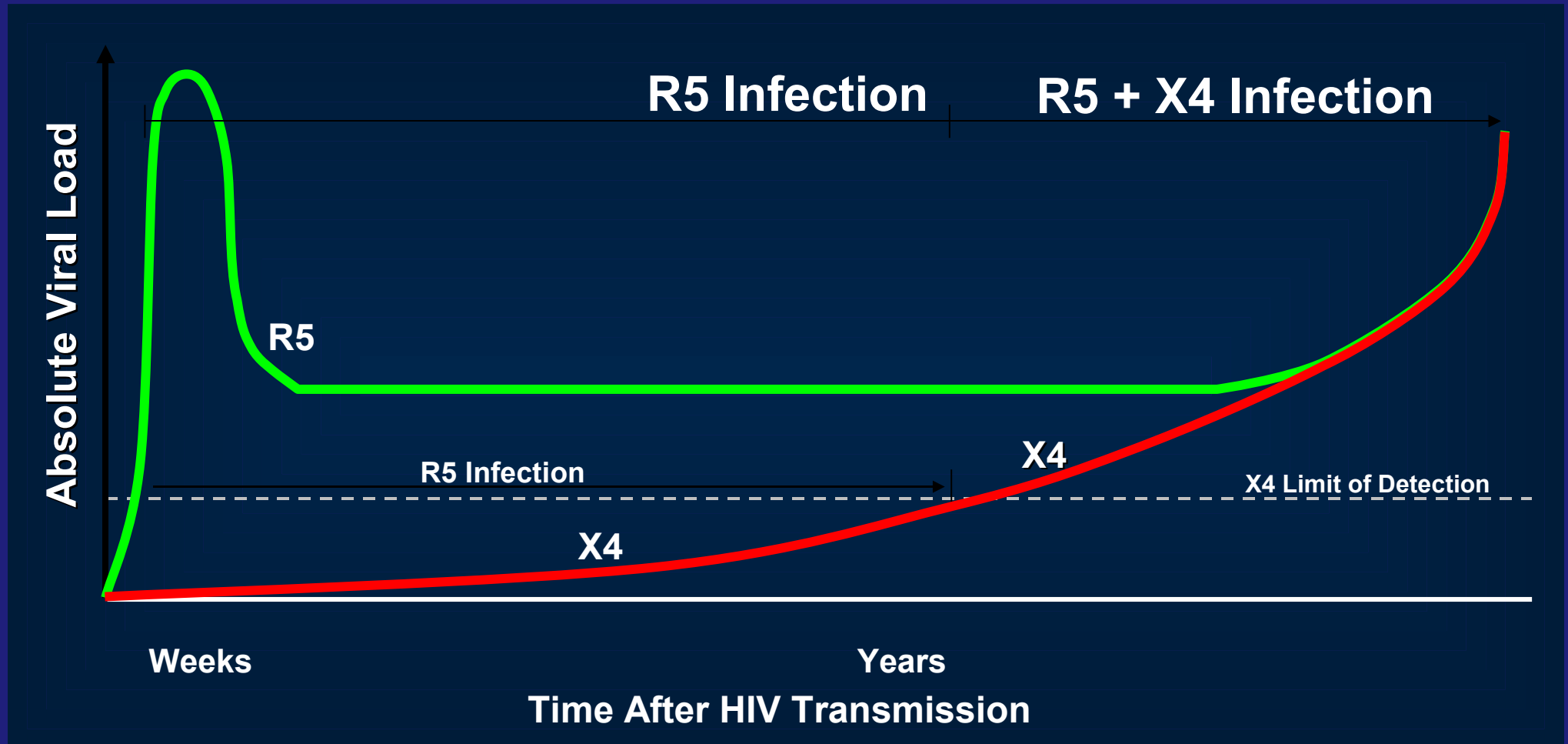
- 83 % de détection d'une population de 5 %

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

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



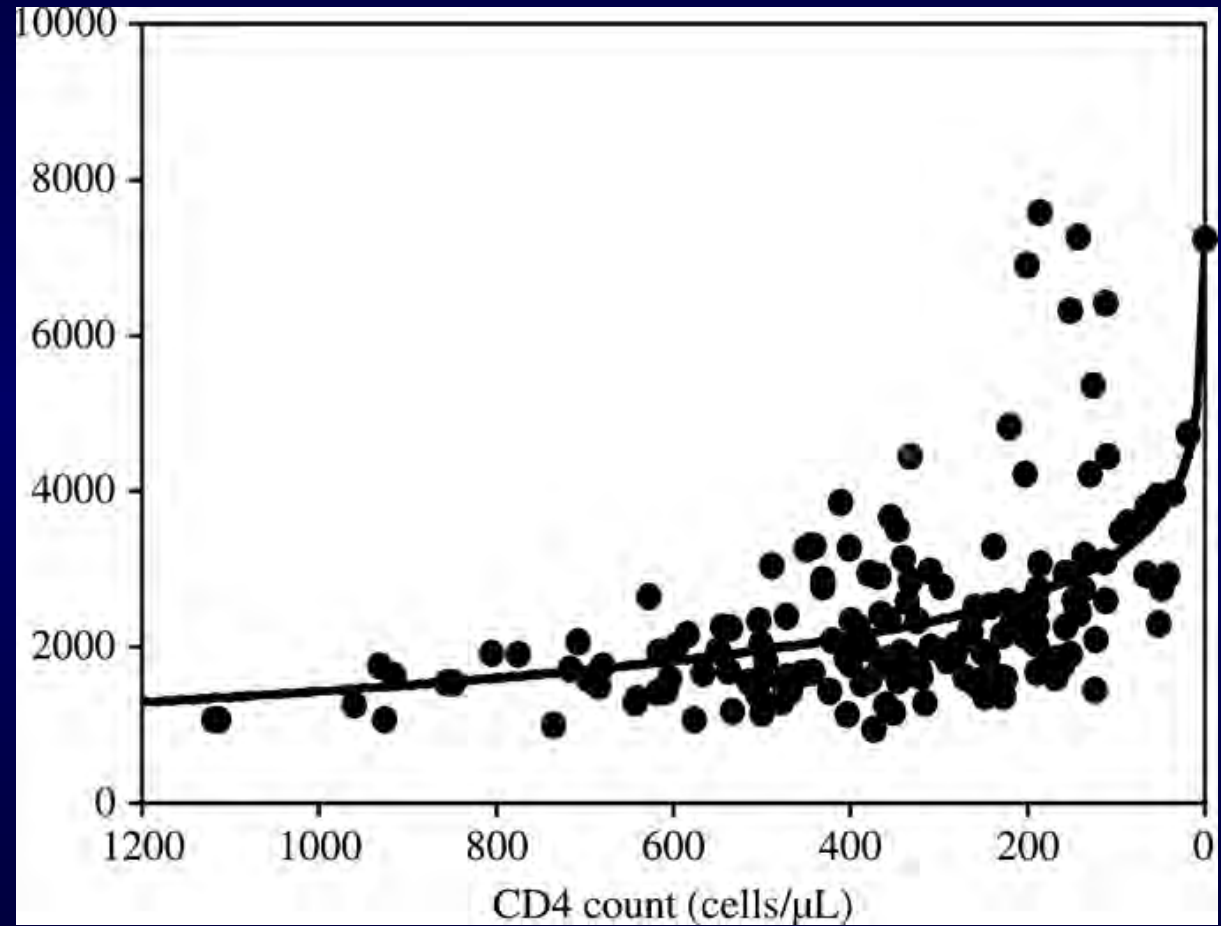
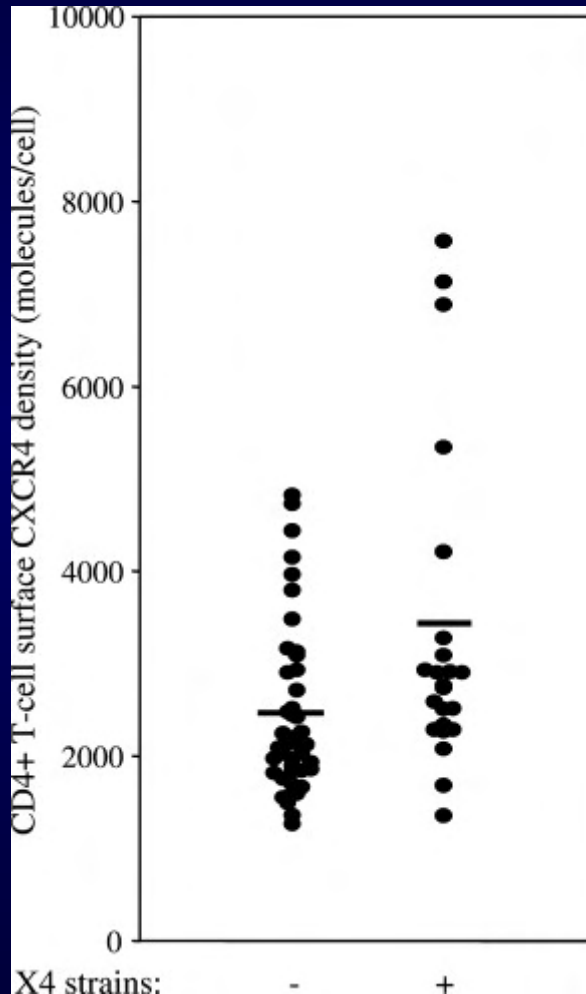
R5 and X4 HIV Disease Progression



Kuhmann SE, et al. *J Viral Entry*. 2005;1:4-16.

Moore JP, et al. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:111-126.

Emergence de souches X4/expression de CXCR4/ CD4



La densité CCR5, facteur déterminant de la CV

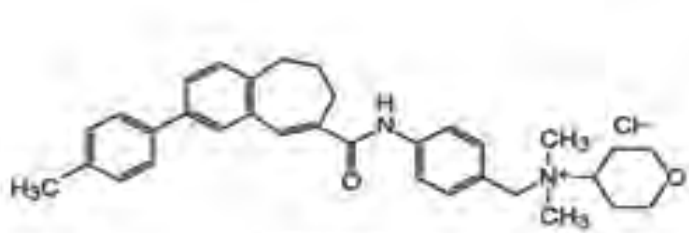
1. La densité CCR5 à la surface des cellules CD4+ du sang périphérique a une grande variabilité interindividuelle (5 000 – 20 000 molécules par cellule)

Moore JP, *Science* 1997;276:51-2. Données personnelles.

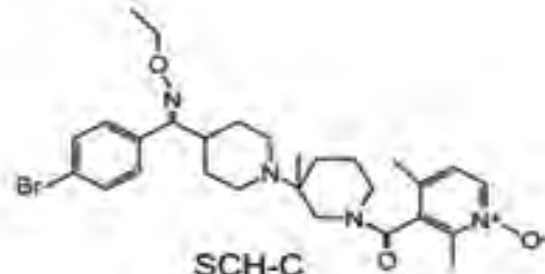
2. Corrélation entre la densité CCR5 à la surface des cellules CD4+ et charge virale plasmatique

Reynes J et al. *J. Infect. Dis.* 2000; 181:927-932

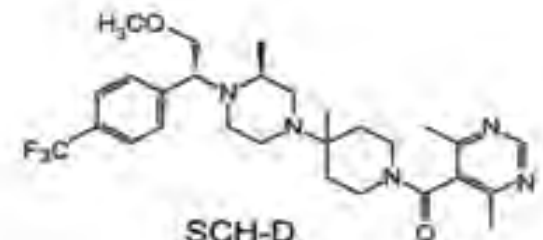
Structures of small molecule CCR5 inhibitors



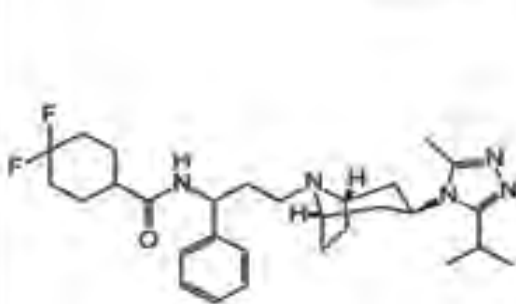
TAK779



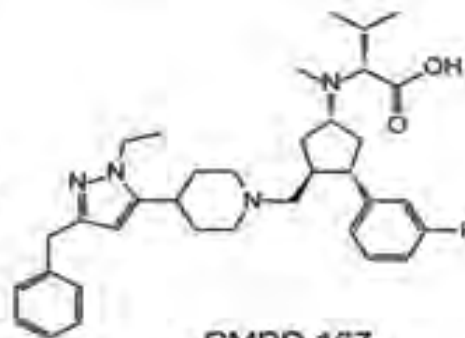
SCH-C



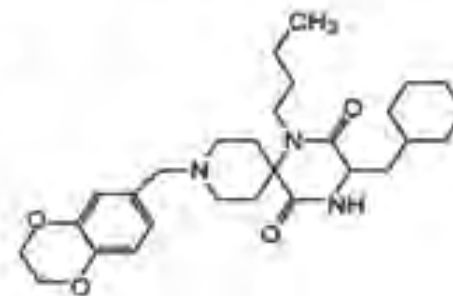
SCH-D



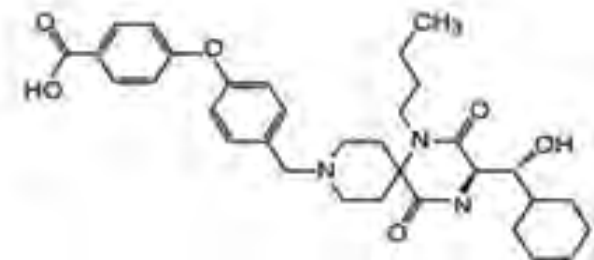
UK427,857



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.

Antagonistes du CCR5

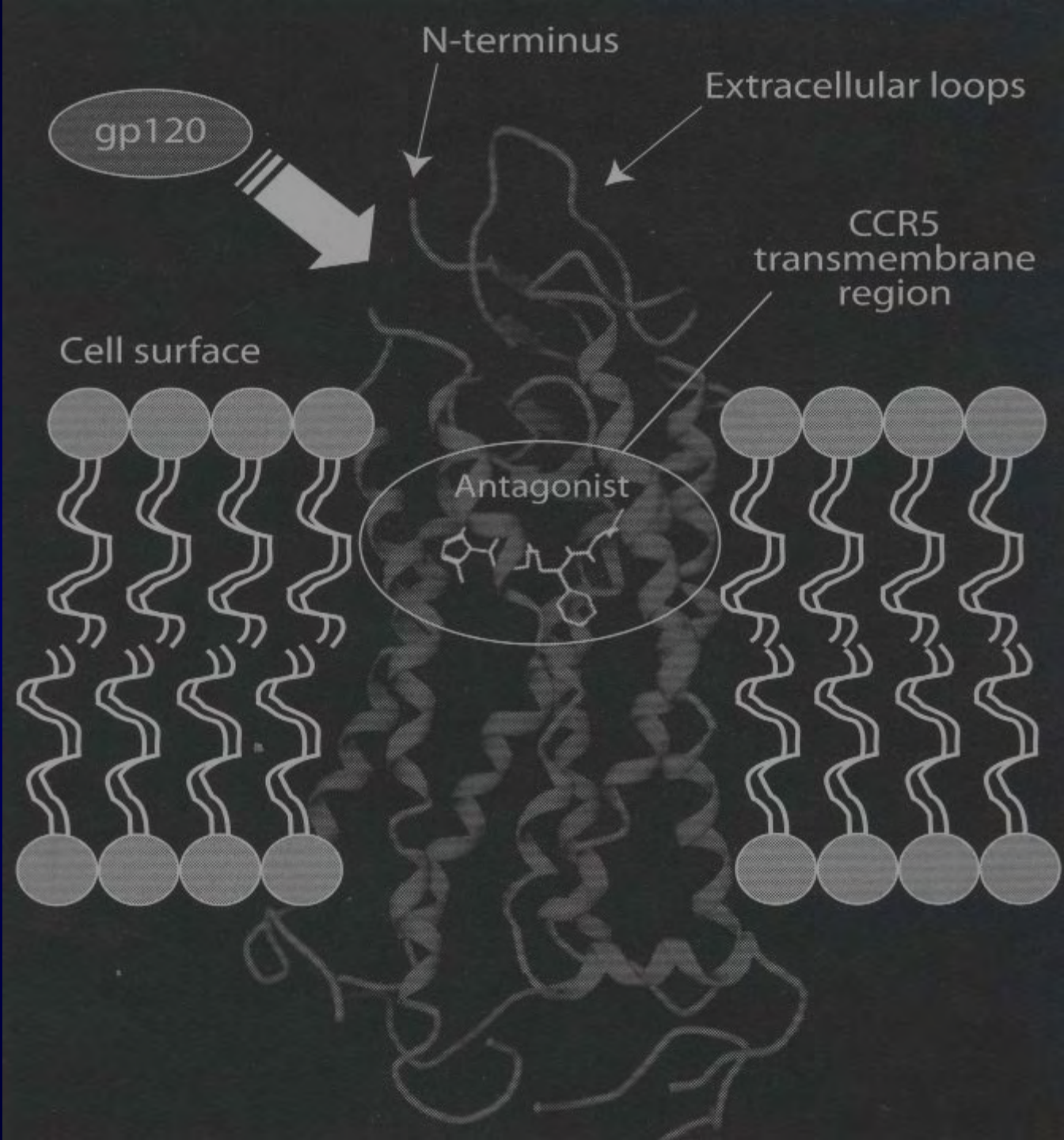
Mécanisme d'action

Fixation de l'antagoniste dans
région transmembranaire

→ Modification
conformationnelle

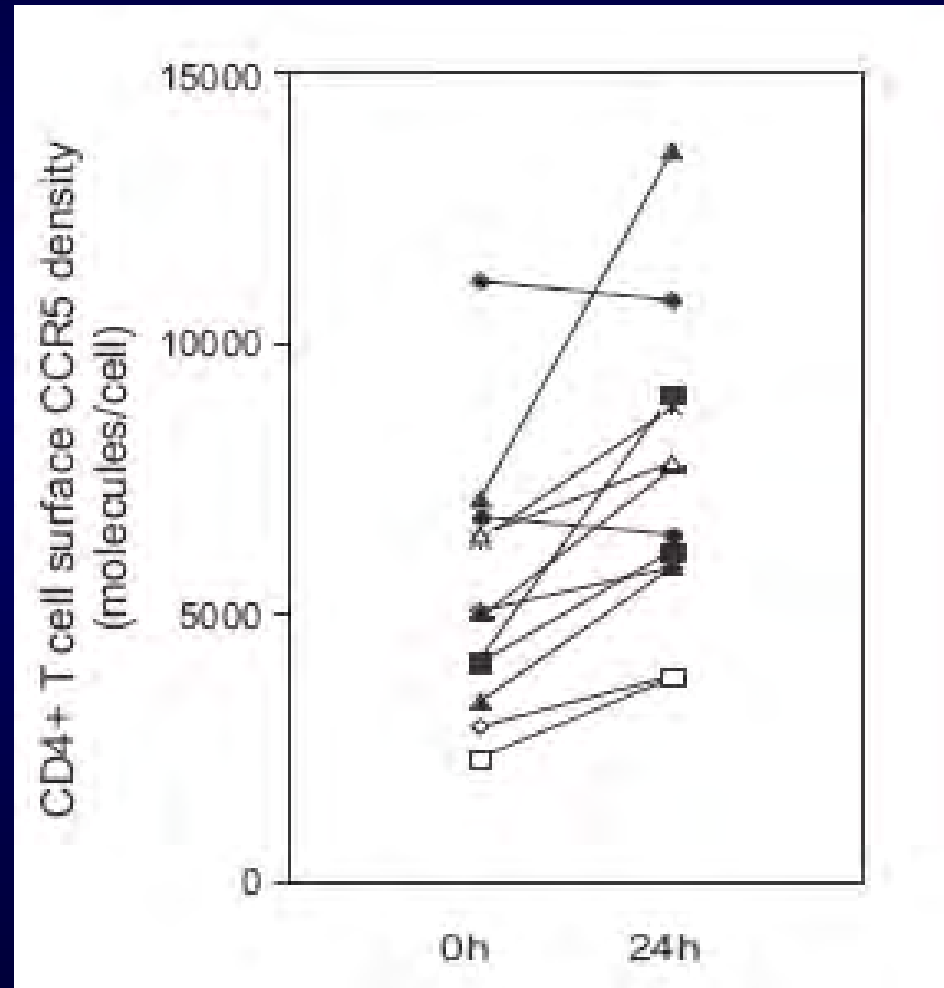
de la partie N-terminale et des
boucles extracellulaires du
CCR5

gênant la fixation de la gp 120



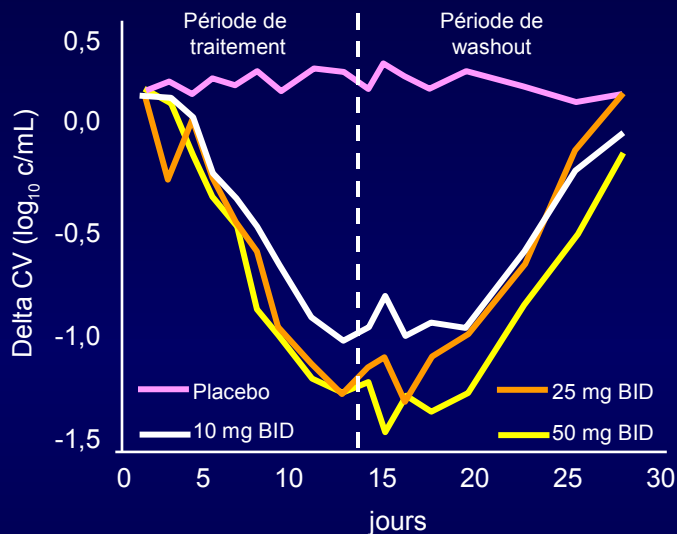
Régulation de l'expression de CCR5 à la surface cellulaire: internalisation, chimiokines et effet du Vicriviroc

- Corrélation inverse entre le niveau de CCL5 (RANTES) et le nb de molécules de CCR5 à la surface des CD4+
- Le Vicriviroc interrompt l'internalisation induite par RANTES et augmente la densité de CCR5 à la surface

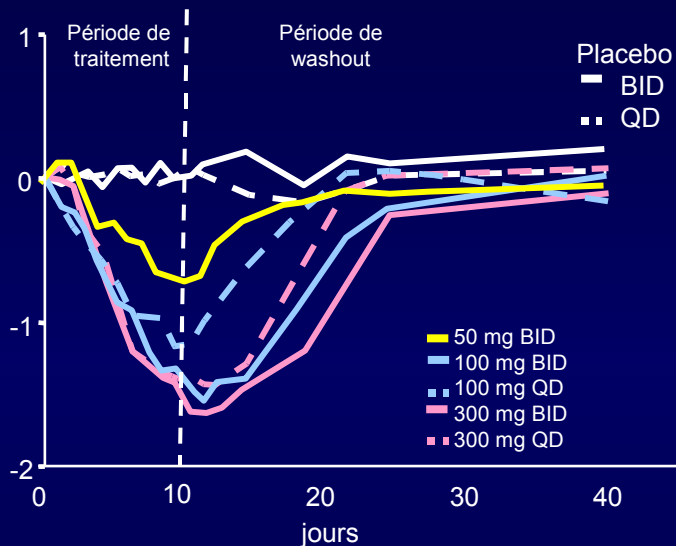


Activité antivirale des différents anti-CCR5

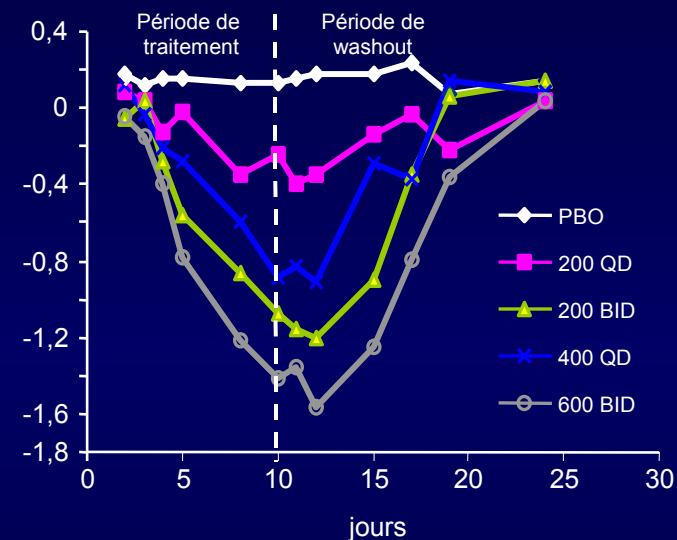
Vicriviroc (SCH-D, SCH 417690)



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

Interactions PK avec inhibiteurs du CCR5

- La prise simultanée d'aliments réduit de moitié les taux plasmatiques de maraviroc
- Les inhibiteurs de protéase et les INNTI modifient la PK des antiCCR5 substrats de CytP450

x ASC plasma de l'inhibiteur d'entrée	ATV (400 mg QD)	ATV/r (300/100 mg QD)	RTV	LPV/r (400/100 mg BID)	SQV (1200 mg BID)	SQV/r (1000/100 mg BID)	EFV (600 mg QD)	NVP
Vicriviroc 10 mg BID (VO)			X 5,0	X 4,2			X 0,2	
Maraviroc 100-300 mg BID (VO)	X 3,6	X 4,9	X 2,6	X 3,8	X 4,3	X 8,3	X 0,5	X 1,0

Abel S, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 76

Adkinson K, CROI 2005, Abs. 664

Adkinson K, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 77, 81

Muirhead G, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 02

Sansone A, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 78, 79, 83

Johnson B, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 75

Essais Antagonistes CCR5

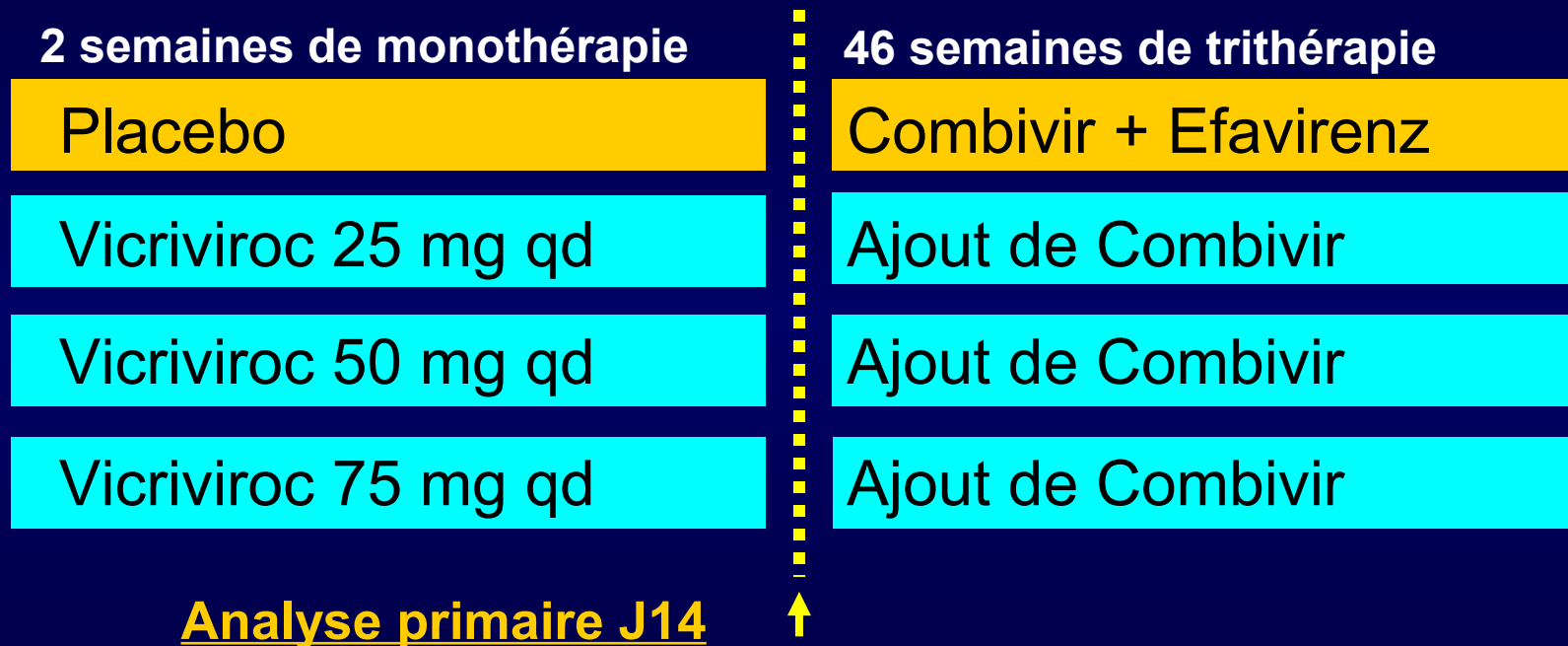
Company	Agent	Trial Name	Antiretroviral experience	Baseline Tropism	Anti-HIV regimens
Pfizer	Maraviroc	A4001026	Naïve	R5	ZDV-3TC + maraviroc or EFV
		A4001027 MOTIVATE 1	Experienced (North America)	R5	OB Vs OB + maraviroc
		A4001028 MOTIVATE 2	Experienced (Global)	R5	OB Vs OB + maraviroc
		A4001029	Experienced	D/M	OB Vs OB + maraviroc
Schering	Vicriviroc	P03820	Naïve	R5	ZDV-3TC + EFV or vicriviroc
		ACTG 5211	Experienced	R5	vicriviroc + OB
GSK	Aplaviroc	CCR-100136 EPIC	Naïve	R5	LPV/r + aplaviroc
		CCR-102881 ASCENT	Naïve	R5	ZDV-3TC + aplaviroc or EFV

.....et leurs tribulations

Company Agent	Trial	ARV experience	Baseline Tropism	Anti-HIV regimens
Pfizer Maraviroc	A4001026	Naïve	R5	MVC QD arm inferior to EFV arm QD arm closed
Schering Vicriviroc	P03820	Naïve	R5	VRC arm inferior to EFV arm (Closed)
	ACTG 5211	Experienced	R5	VRC arm, lowest dose, closed on safety review. Cancer cluster in VRC arm
GSK Aplaviroc	CCR-100136	Naïve	R5	Hepatotoxicity associated with APL (Closed)
	CCR-102881	Naïve	R5	

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

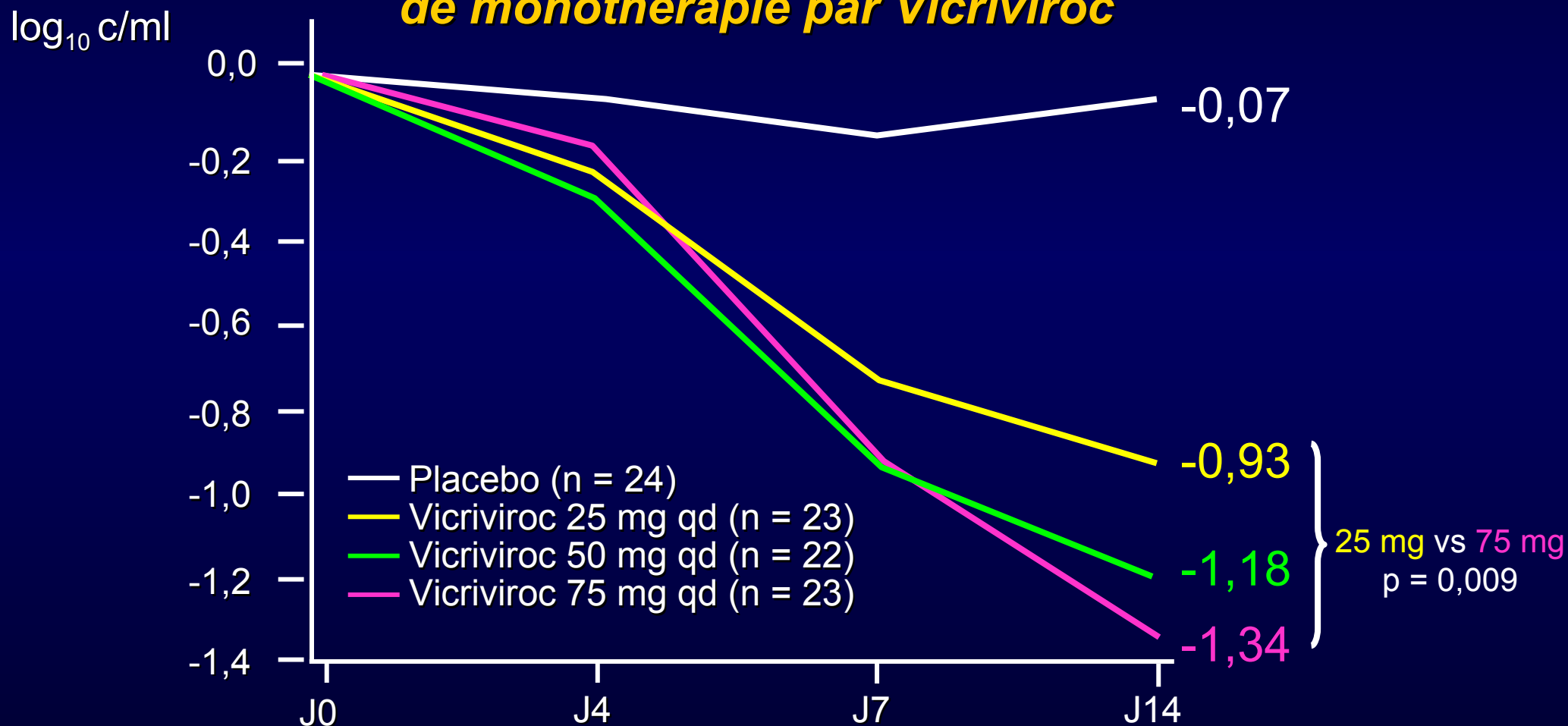
- Arrêt prématuré du fait d'échecs virologiques tardifs



- 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)

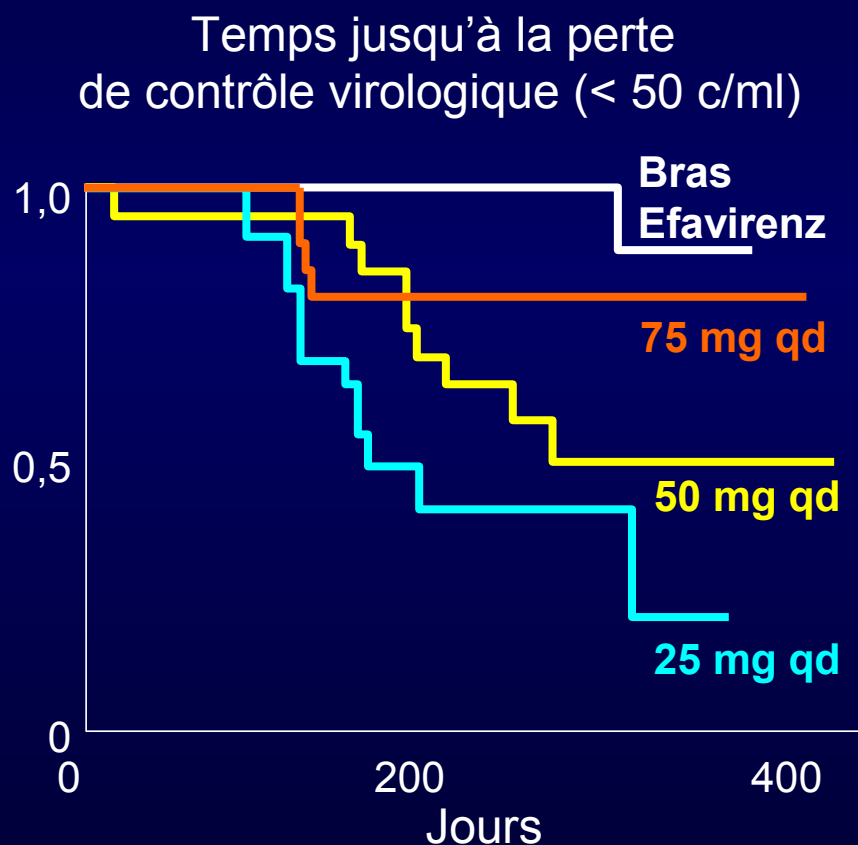
Réponse virologique durant les 14 jours de monothérapie par Vicriviroc



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

Échecs virologiques durant la période de la trithérapie

Échec virologique (CV > 50 c/ml)



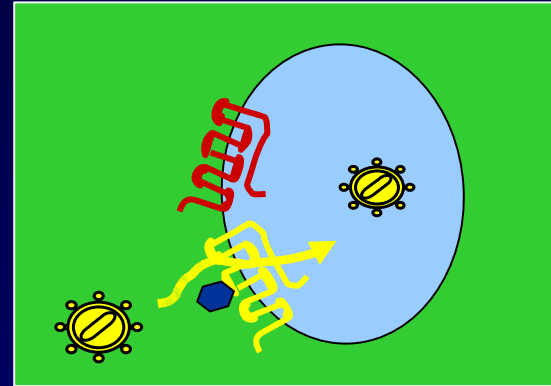
Combivir + Vicriviroc			Combivir + Efavirenz
25 mg	50 mg	75 mg	
13/23	9/22	4/23	1/24
56 %	41 %	17 %	4 %







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
CV à J0 < ou > 100 000 c/ml	3,22	0,036

Mécanismes d'échappement aux antagonistes du CCR5

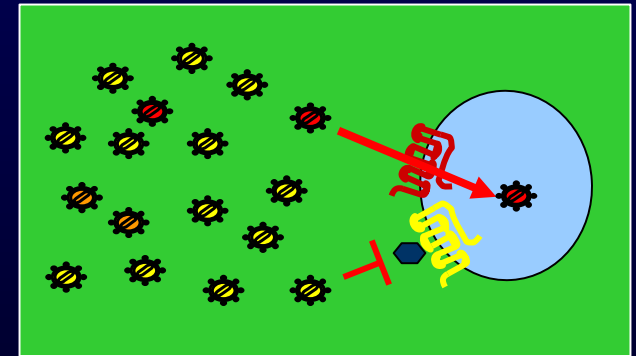
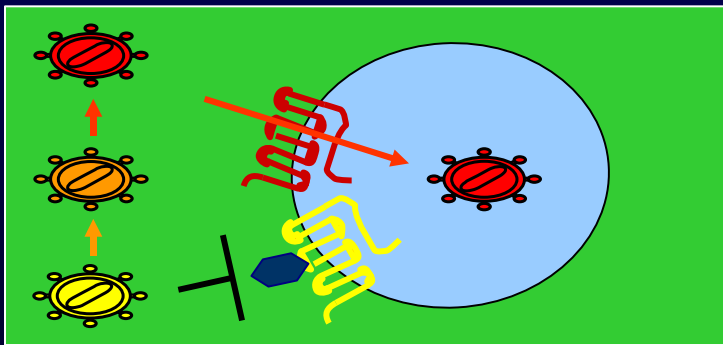
- Avec maintien du tropisme CCR5
“Résistance”
(la souche reste R5 mais s'adapte à la présence de l'antagoniste)



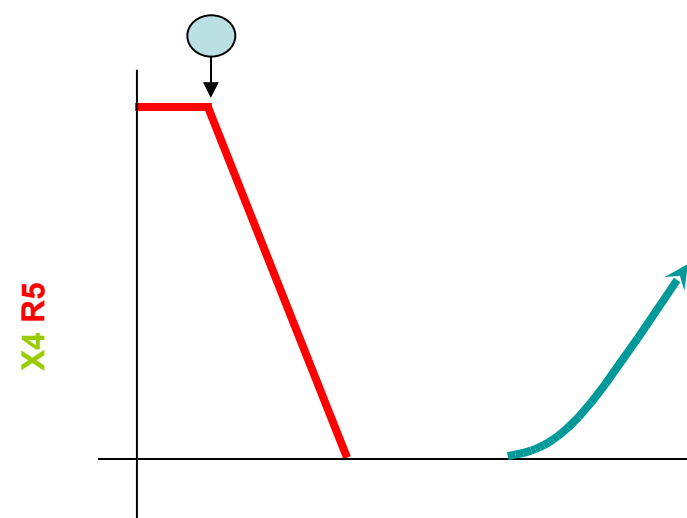
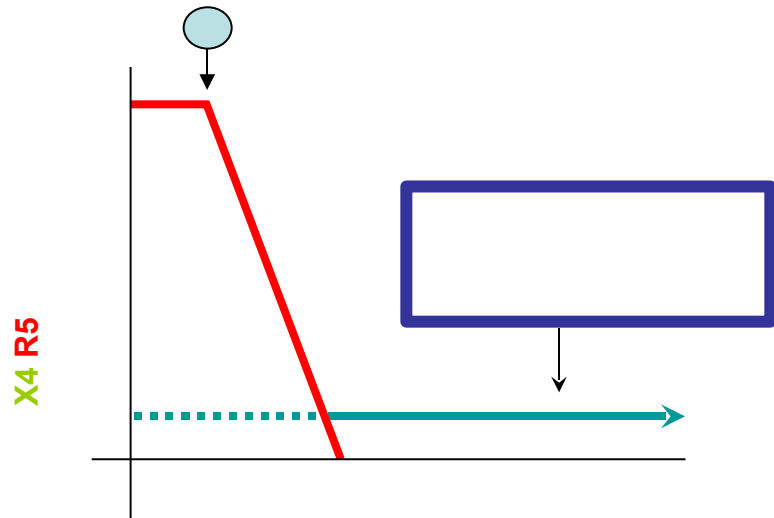
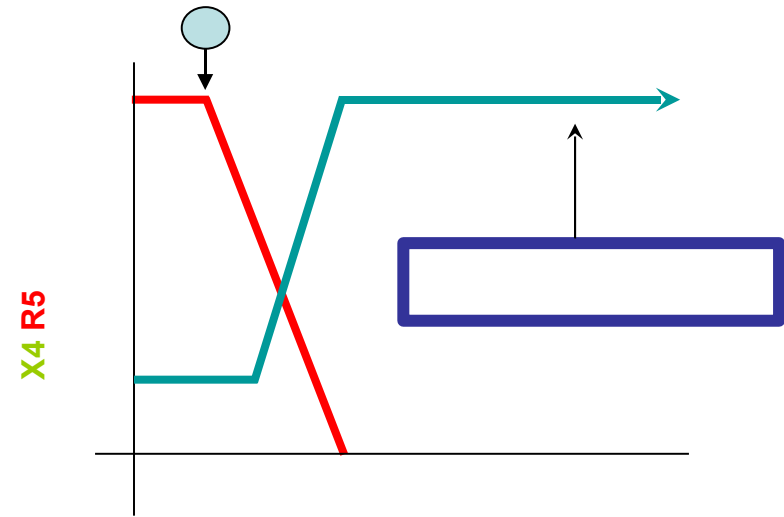
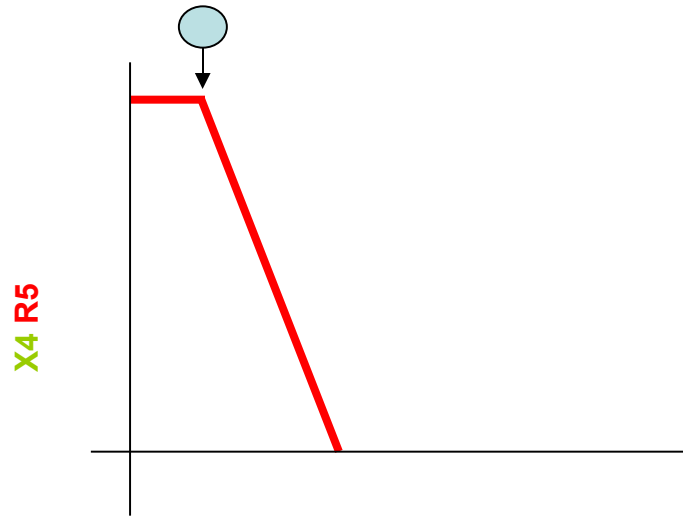
-  CXCR4
-  CCR5
-  X4-tropic HIV
-  R5-tropic HIV
-  dual-tropic HIV
-  CCR5 antagonist

- Avec Changement de Tropisme
“Switch” ou **“Emergence”**

(la souche infectante devient R4 soit par évolution de la souche R5 initiale soit par émergence d'une population minoritaire X4 préexistante)



Scénarios de virémies R5 et X4 après exposition à un anti-CCR5

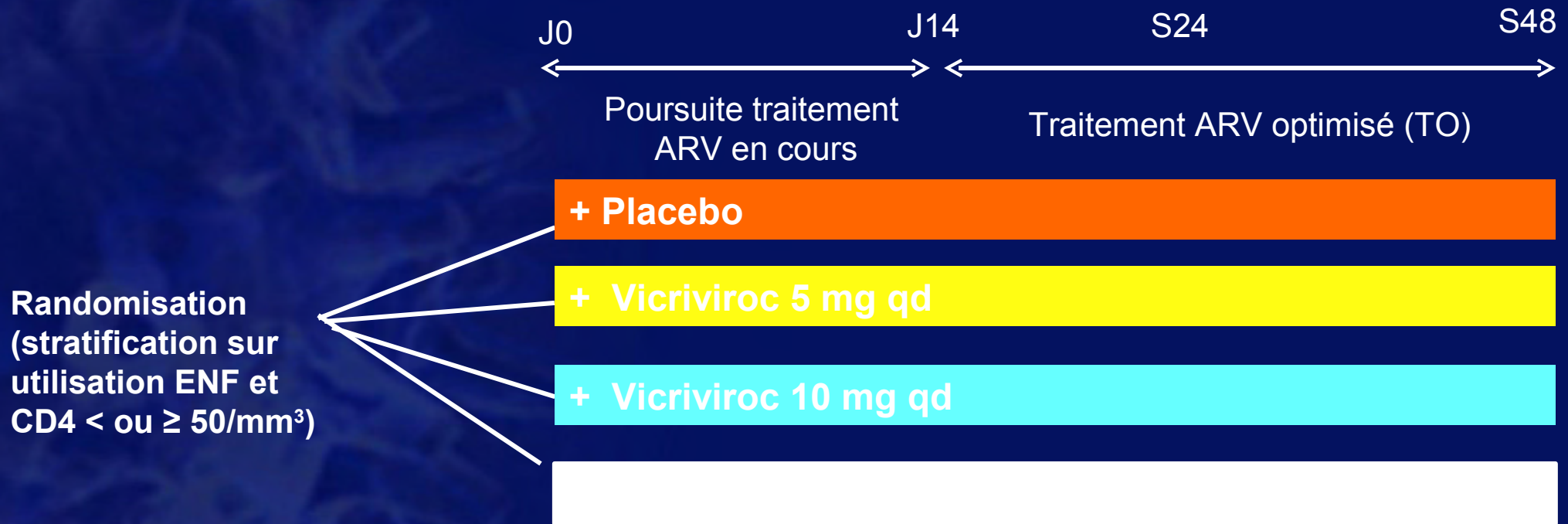


Vicriviroc (SCH-D) chez des patients naïfs (essai P03802) (4)

- **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
- **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
- **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 chez des patients prétraités: Essai de phase IIb (ACTGA5211) (1)

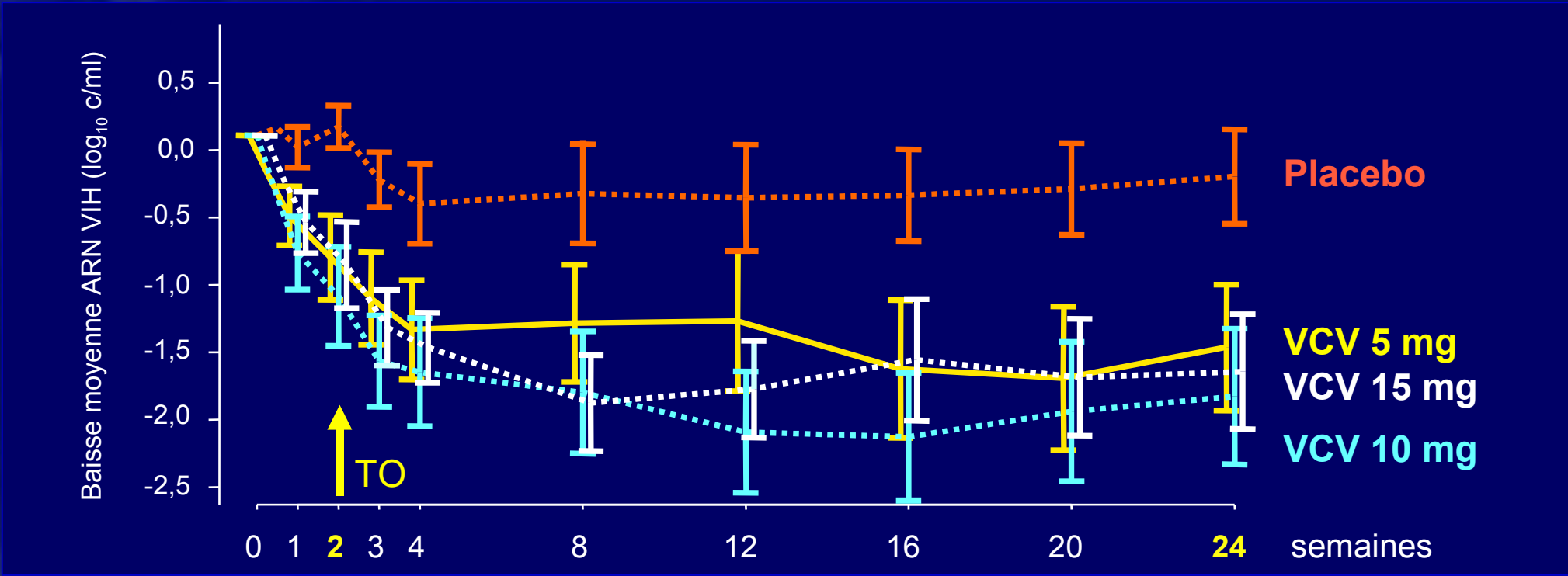
- 118 patients prétraités, CV $\geq 5\ 000$ c/ml, Tropisme R5
- Génotype et phénotype de résistance pour sélectionner le traitement optimisé



Objectif primaire : activité antivirale du Vicriviroc (VCV) à J14 (puissance suffisante pour détecter une différence de réduction de CV $\geq 0,7 \log_{10}$ c/ml à J14)

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

Diminution moyenne ARN VIH (log₁₀ 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**

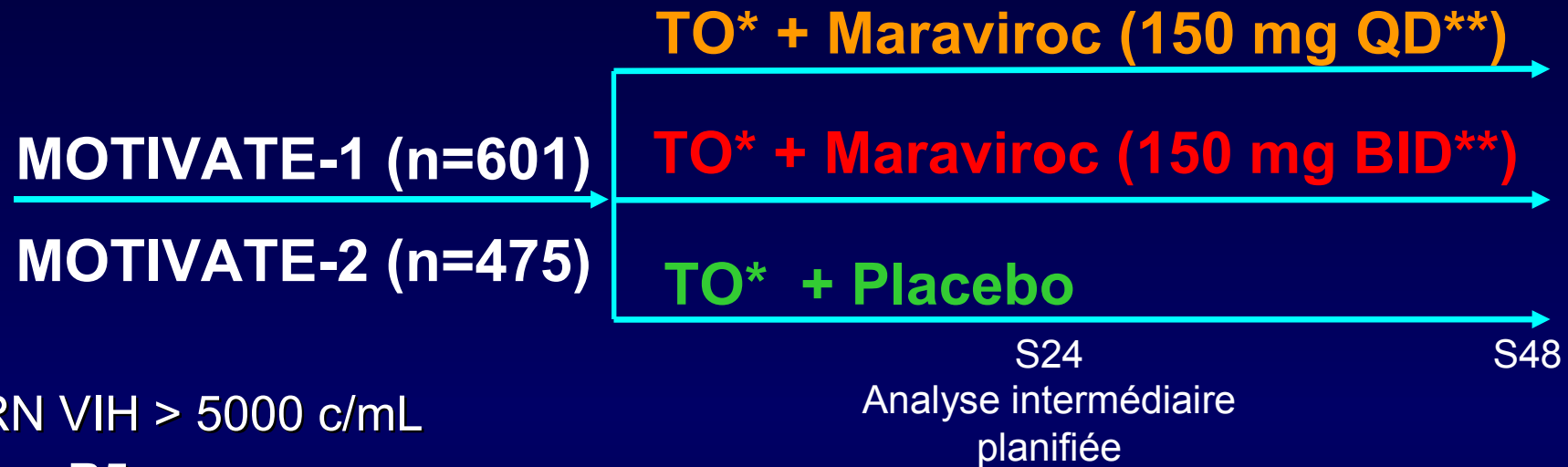
- Au screening : Tropisme R5 exclusif = 118 (100 %)
- A J0 : Tropisme R5 exclusif = 102 (86 %), Mixte/Dual = 12 (10 %) , Non disponible = 4
- Sous traitement, changement de tropisme chez 13/106 patients :
1 placebo, 7 VCV 5 mg, 3 VCV 10 mg, 2 VCV 15 mg
- Réponse virologique (ARN VIH log₁₀ c/ml) à S24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

Maraviroc, prétraités : MOTIVATE 1 & 2, S24



- ARN VIH > 5000 c/mL
- Virus R5
- ∇ ≥ 6 mois de traitement **ET/OU** résistance à au moins une molécule de 3 classes d'ARVs (≥ 2 pour les IPs)
- Randomisation 2:2:1, stratifiée sur CV et utilisation enfuvirtide
- Etude de supériorité, Puissance > 98% de détecter différence CV de 0,5 log

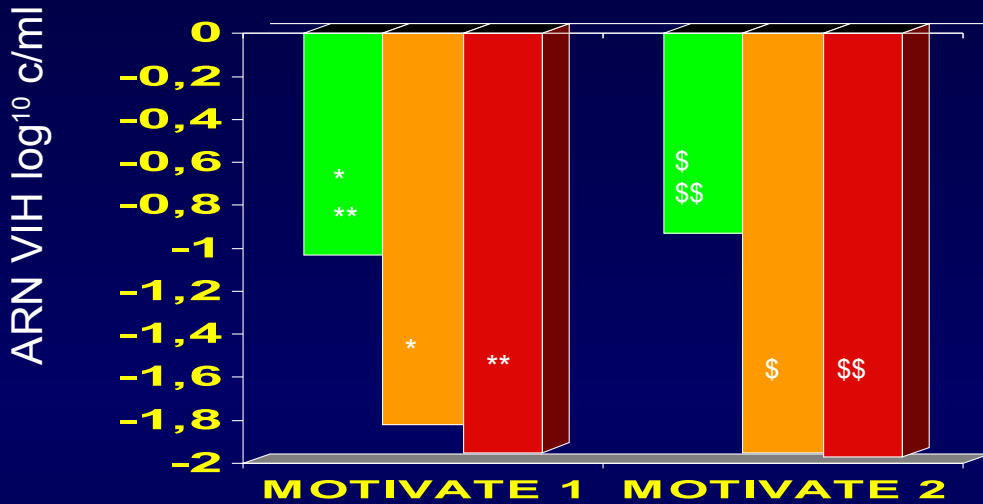
* TO = 3 à 6 ARVs (RTV booster non considéré comme ARV)

** MVC 150 mg si association à IP/r (sauf TPV/r) ou delavirdine; 300 mg dans les autres cas

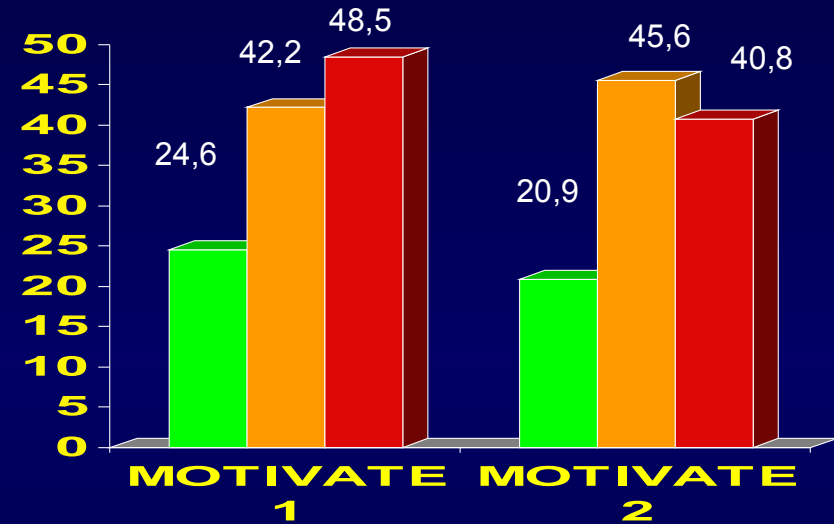
Maraviroc, prétraités : MOTIVATE 1 & 2, S24

■ Placebo ■ MVC QD ■ MVC BID

Réduction moyenne CV (ITT)



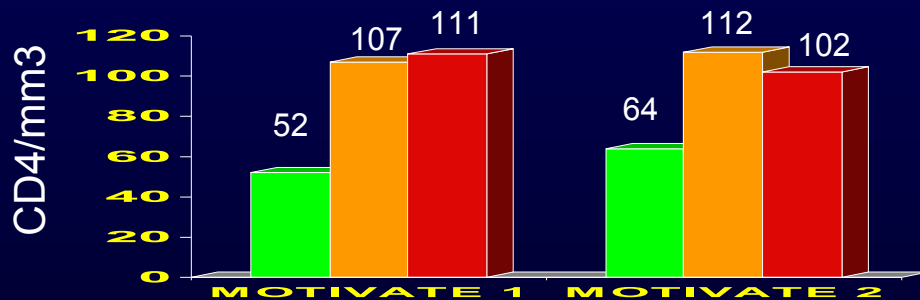
% CV < 50 c/ml (ITT)



* Différence = - 0,79 log
 ** Différence = - 0,92 log

\$ Différence = - 1,02 log
 \$\$ Différence = - 1,04 log

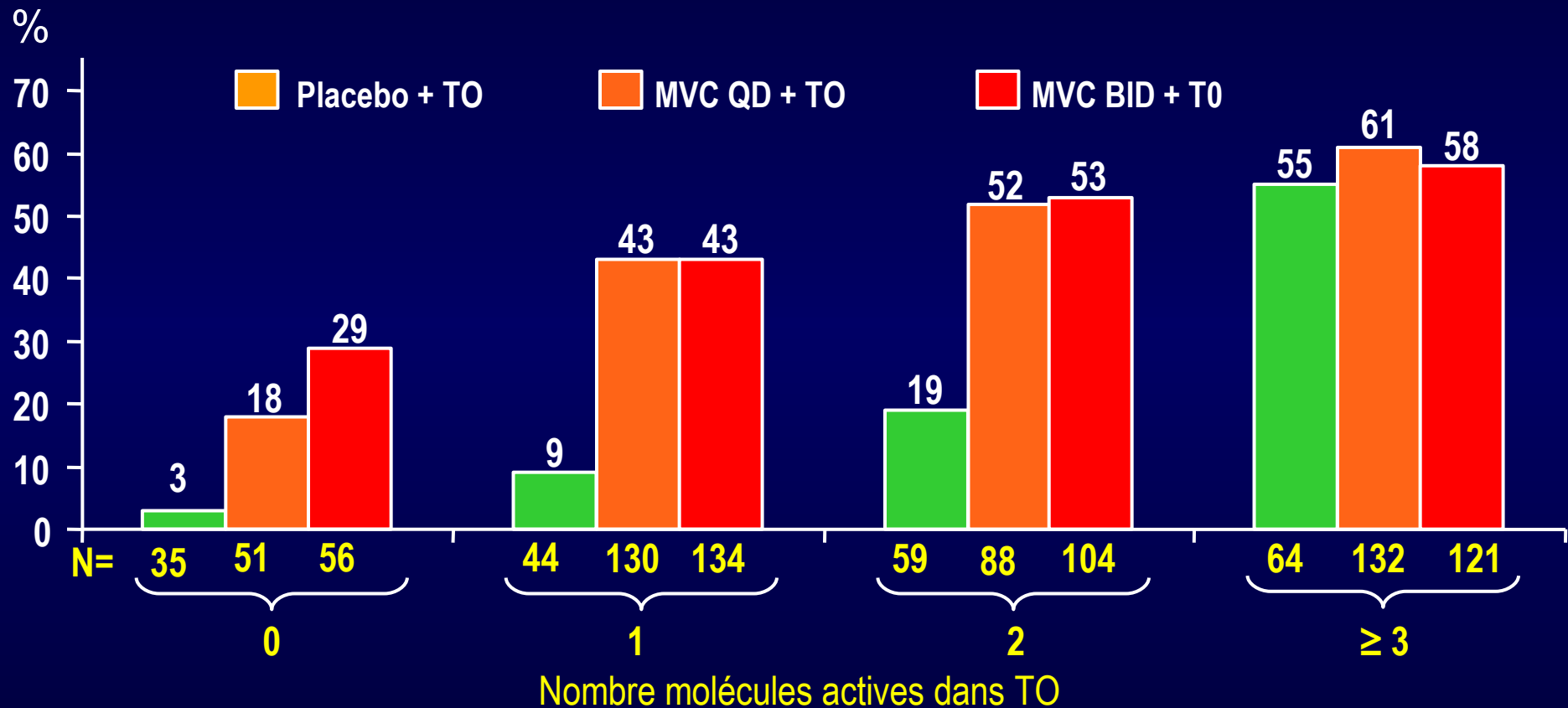
Augmentation moyenne CD4 (LOCF)



- Effet antiviral (réduction CV à S24) sous MVC non différent selon les stratifications (CV initiale < ou ≥ 5 log, utilisation ou non ENF)

Maraviroc, prétraités : MOTIVATE 1 & 2, S24

CV < 50 c/ml selon nombre de molécules actives dans TO



Efficacité supérieure de MVC bid dans groupe avec absence de molécules actives dans TO

(1) Nelson M, CROI 2007 Los Angeles, Abs. 104aLB; (2) Lalezari J, CROI 2007, Abs. 104bLB

Maraviroc, prétraités : MOTIVATE 1 & 2, S24

Réponse CD4 selon le tropisme du virus à l'échec virologique

	Modification moyenne CD4 (/mm ³) entre J0 et l'échec virologique		
	Placebo + T0 N = 209	MVC QD + T0 N = 414	MVC BID + T0 N = 426
Tous les échecs	+14 (n = 97)	+49 (n = 68)	+71 (n = 77)
Résultat tropisme du virus J0 → Echec virologique			
R5 → R5	+15 (n = 80)	+61 (n = 18)	+138 (n = 17)
R5 → Dual/Mixte ou X4	+67 (n = 4)	+37 (n = 31)	+56 (n = 32)

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

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)

Antagonistes du CCR 5 : interrogations (1)

1. Risques potentiels du blocage du récepteur de chimiokines CCR5
 - Risque infectieux : West Nile ?
 - Risques (ou bénéfiques ?) non infectieux : infl., métab.
 - Facilitation des souches X4

Antagonistes du CCR 5 : interrogations (2)

2. Monitorage et échappements

- tropisme: phénotype, génotype (algorithmes)
- échappement:
 - changement de tropisme X4 (études clonales*)
 - résistance R5 /affinité (plateau phénotype**)

*Lewis et al, **Morie et al; HIV Drug R Workshop La Barbade June 2007

Antagonistes du CCR 5 : interrogations (3)

3. Positionnement dans stratégies thérapeutiques

- Naïfs
- Prétraités en succès
- Prétraités en échec

La Grande Motte, 29 juin 2007

Workshop
“ Nouvelles classes ”

