

Les anti-CCR5

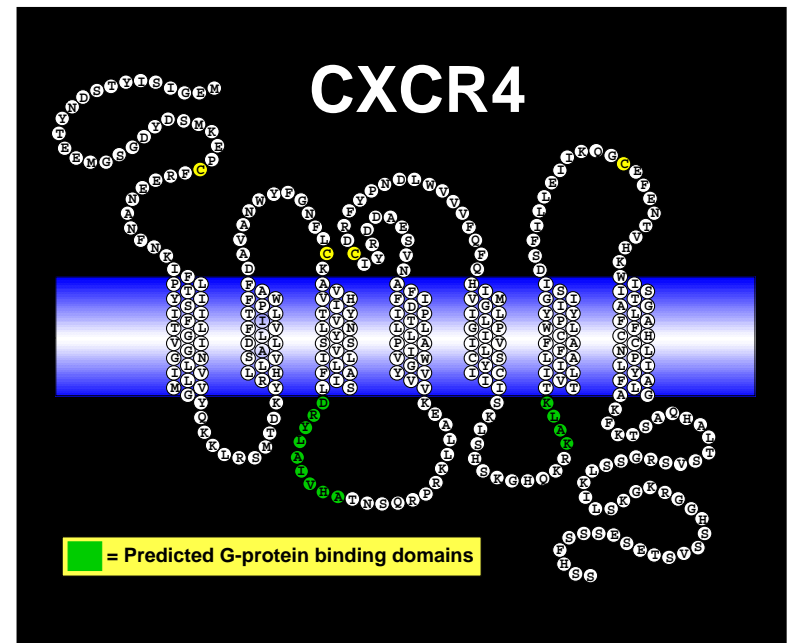
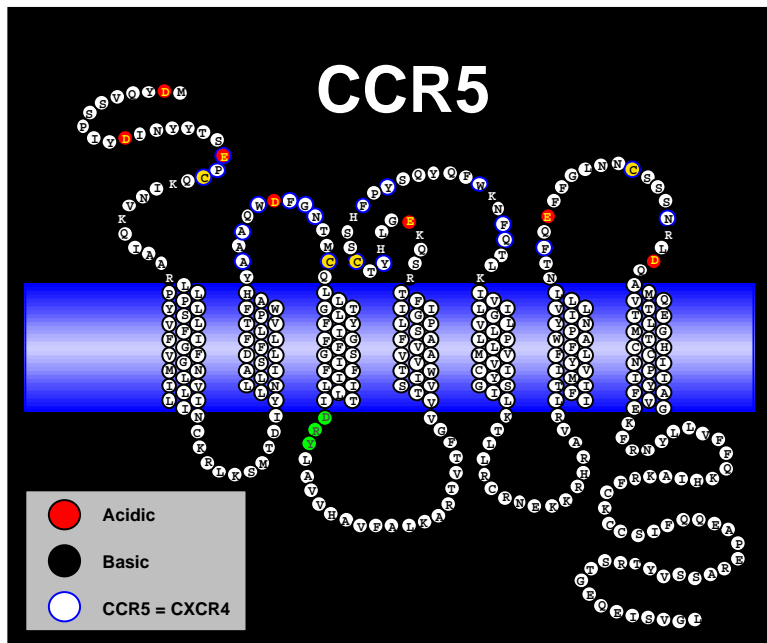
Dr Yann GERARD

ygerard@ch-tourcoing.fr

Journée de Pathologie Infectieuse

Symposium GSK, 27/09/2005, Lille

Les co-récepteurs CXCR4 et CCR5

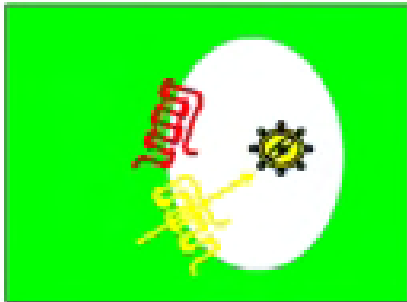


Récepteurs aux chémokines

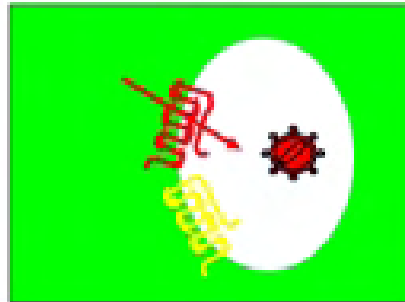
Chemokine Receptor	Chemokine Ligands	Cells that Express the Receptor	Function of Chemokines and Receptors
CXCR1	IL-8	Neutrophils	Acute inflammation
CXCR2	IL-8	Neutrophils	Acute inflammation
CXCR3	IP10	T cells	T-cell migration
CXCR4	SDF-1	T cells, B cells, monocytes, neutrophils, some tissue cells	recruitment; HIV-1 co-receptor
CXCR5	BLC/BCA-1	B-cells, T-cells	B-cell migration
CCR1	MIP-1 α , RANTES, MCP-2, 3	Monocytes, basophils, eosinophils, T-cells	Inflammation
CCR2	MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , Eotaxin, MCP-2, 3, 4	Monocytes, basophils, T-cells	Inflammation
CCR3	2, 3, 4, RANTES	Eosinophils, basophils, T-cells	Allergic inflammation
CCR4	TARC	T-cells	Lymphocyte traffic
CCR5	RANTES, MIP-1α, MIP-1β	Monocytes, T cells	Inflammation; HIV-1 co-receptor
CCR6	LARC/MIP-3 α	T-cells, B-cells	Lymphocyte traffic
CCR7	ELC	Monocytes, dendritic cells, naïve T-cells	Traffic of lymphocytes, dendritic cells?
CCR8	I309	Monocytes, T-cells	Lymphocyte traffic

HIV Envelope Tropism

R5-Tropic



X4-Tropic



CCR5



CXCR4



X4-tropic HIV

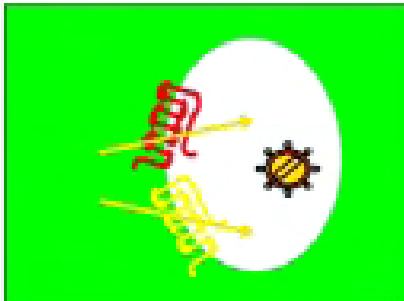


R5-tropic HIV

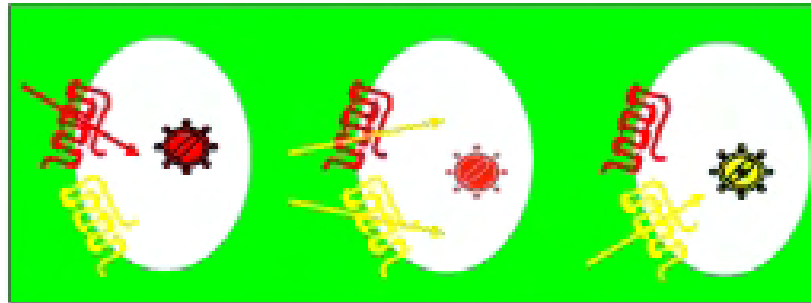


dual-tropic HIV

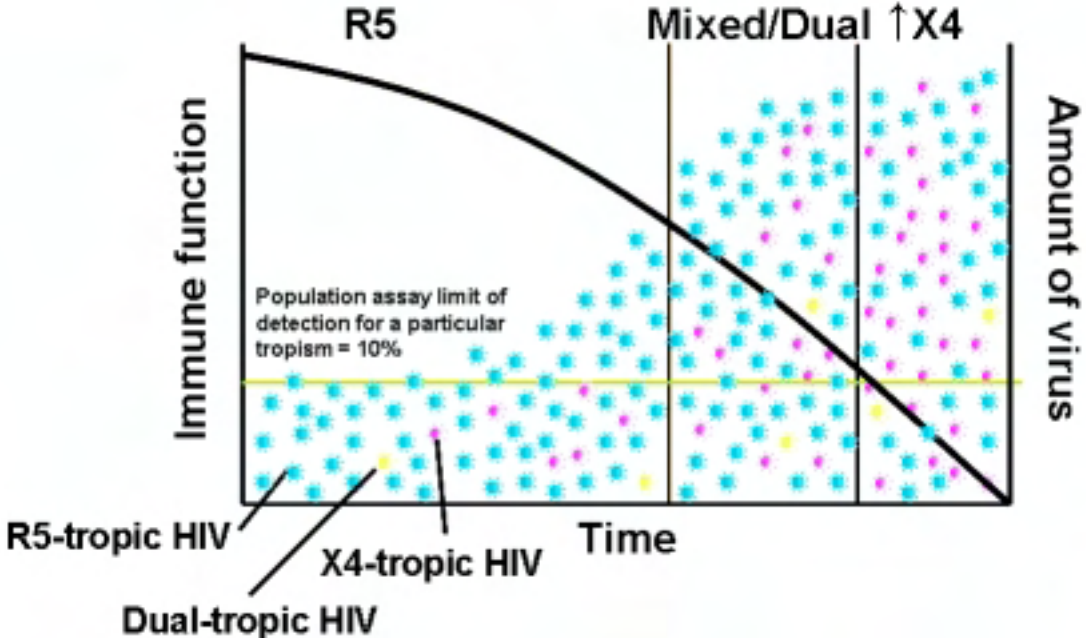
Dual-Tropic



Mixed-Tropic



HIV Tropism and Disease Progression



La sélectivité R5 ou X4 est déterminée par la boucle variable V3 de la gp120

Isolate	11	Sequence	25	Tropism
D1C24	S	IQMGPGRGR--AIYGTD	I	R5 only
D1C10	G	LQMGPGRGR--AIYGTD	I	R5 only
D10C32	S	IHMGPGRGR--AIFGTD	I	R5 only
D10C14	S	LQMGPGRGR--AIYGTD	I	R5 only
D1C28	S	IQMGPGRGRGRAIYGTN	I	R5/X4
D10C850	R	IQMGPGRGRGRAIYGTD	I	R5/X4
D10C2	R	IQMGPGRGRGRAIYGTAI	I	R5/X4
D24C4	S	IQMGPGRGRGRAIYGTN	I	R5/X4

 = Associated with **R5-like** sequences

 = Associated with **X4-like** sequences

- 2 positions en V3 (11 & 25) associées à un tropisme X4
- Souches à double tropisme R5/X4 ont une insertion de 2 AA

Résumé: CCR5 et CXCR4

- Principaux co-récepteurs du VIH
- Nouveaux-infectés: CCR5
- Variants R5: Lc CD4 activés, macrophages
- Variants X4: CD4 naïfs et CD4 au repos
- CCR5 Δ 32 homozygotes (1%): résistants à une infection par un variant R5
- CCR5 Δ 32 hétérozygotes: progression moins rapide
- Émergence de variants X4: associée à une chute des CD4, progression accélérée, survie réduite; cause ou conséquence ?
- Facteurs de switch CCR5 \rightarrow CXCR4: inconnus

Etude des co-récepteurs: rationnel

- Apparition de variants X4 corrélée à une progression de la maladie: nécessité de débuter un traitement
- Moindre réponse aux anti-CCR5 lorsque des variants X4 sont présents ?
- Avoir des CD4 élevés > 300 et une CV basse < 5000 n'exclue pas d'être porteur de variants X4
- Avoir des CD4 très bas < 100 et une CV élevée $> 100\ 000$ n'exclue pas d'être porteur de variants R5

Etude des co-récepteurs

- Induction de syncytia sur cellules MT2
- Analyse de séquence de la boucle V3
- ViroLogic PhenoSense assay:
Centrifugation, extraction d'ARN, amplification d'un fragment de 2,5 kB gp 160, purification, vecteur rétroviral, transfection de cultures cellulaires, puis après 48h les virus recombinants sont testés pour leur capacité à infecter différents types cellulaires exprimant CD4 et CCR5 ou CXCR4

Utilisation des corécepteurs

- 861 patients dont 563 naïfs et 298 échecs 1^{ère} ligne
dont 53 analysés avant et après échec
- 245 échecs du Phenosense HIV-entry assay (24%), surtout charges virales faibles et souches non B
- 19,9 %: présence de virus X4
- 0,7 %: X4 uniquement

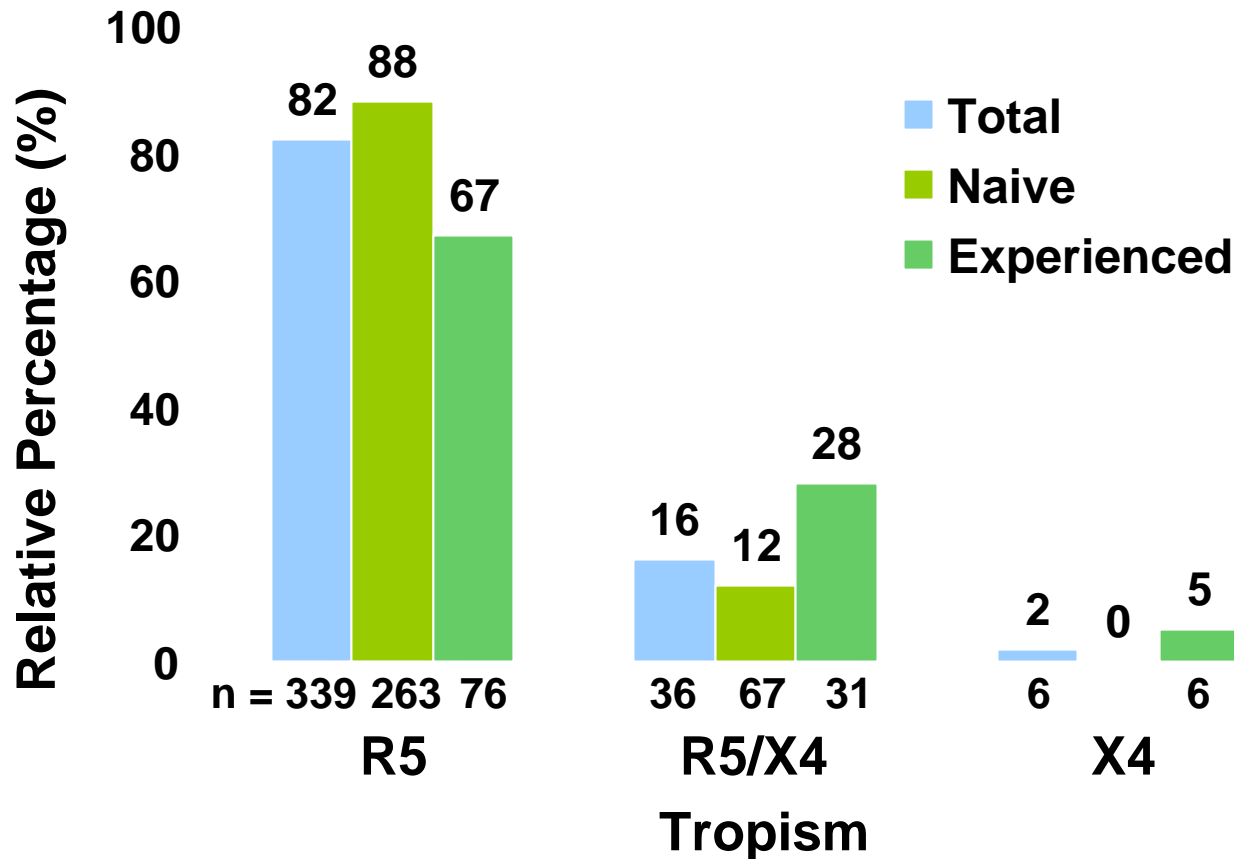
Utilisation du corécepteur CCR5

- CD4 élevés > 292/mm³ OR 2,64 (1,2-5,8)
p=0,015
- CV < 11 500 OR 2,99 (1,5-5,9) p=0,002
< 39 325 OR 2,23 (1,1-4,2) p=0,01
< 129 000 OR 2,05 (1,1-3,7) p=0,02
- Nombre de cellules NK plus élevé

Expression de variants X4 dans une population de patients infectés par le VIH

- 1191 patients, avant début trithérapie (1996-1999)
- ViroLogic PhenoSense HIV entry assay
- 81,8 %: variants R5
- 18,1 %: variants R5/X4
- 0,1 %: variants X4
- Sujets avec variants R5/X4:
 - Charge virale VIH plus élevée
 - CD4 plus bas
 - Plus souvent stade SIDA
 - Mutation wt/ Δ 32 plus fréquente
 - Génotype 11/25 boucle V3 (AA basiques)
- Sous traitement, pas de différence de pronostic après ajustement sur CD4, CV, âge

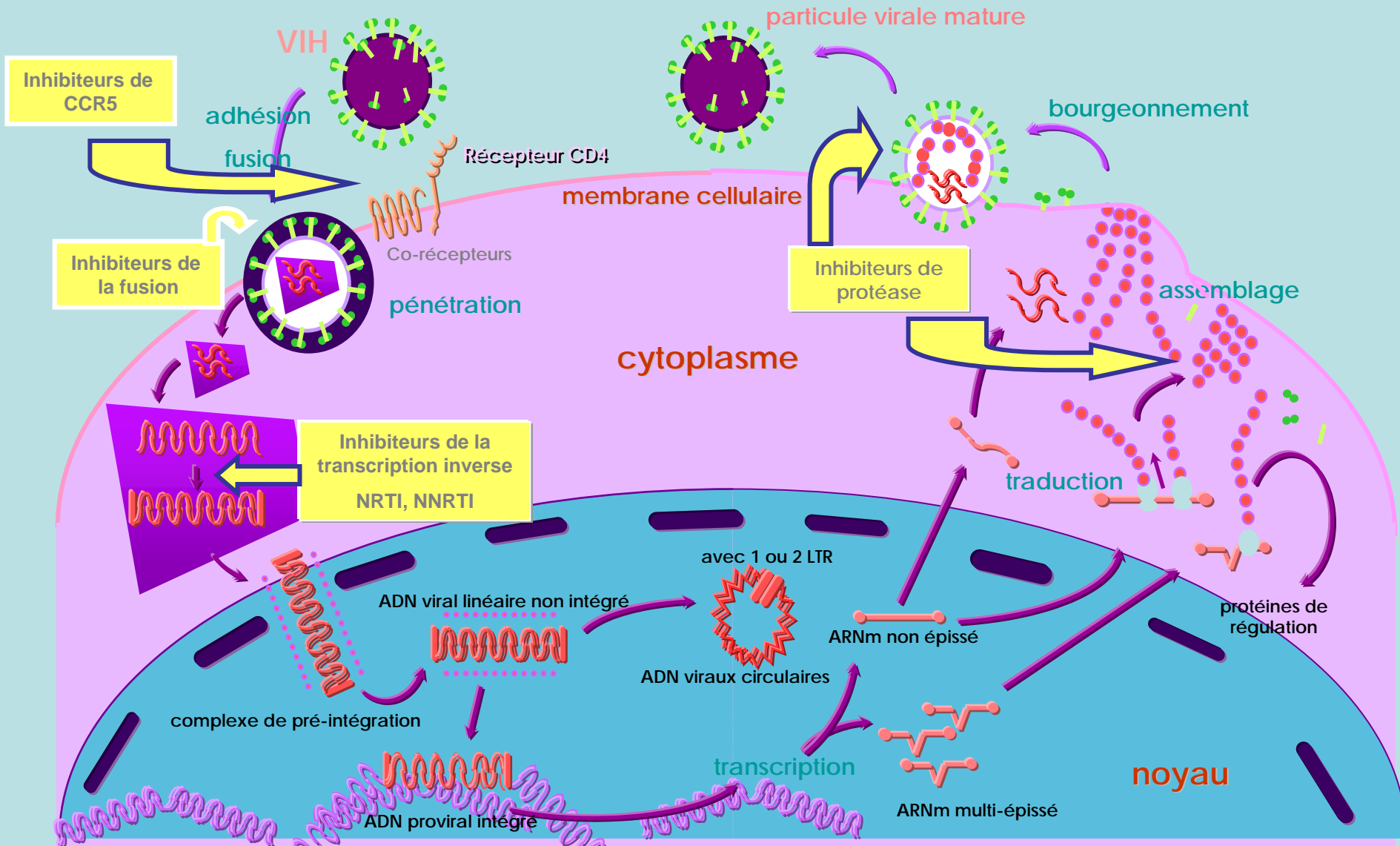
R5-tropic HIV Strains Predominate in HIV+ Individuals



- R5-tropic HIV strains predominate regardless of disease stage or treatment experience

Les anti-CCR5

Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV



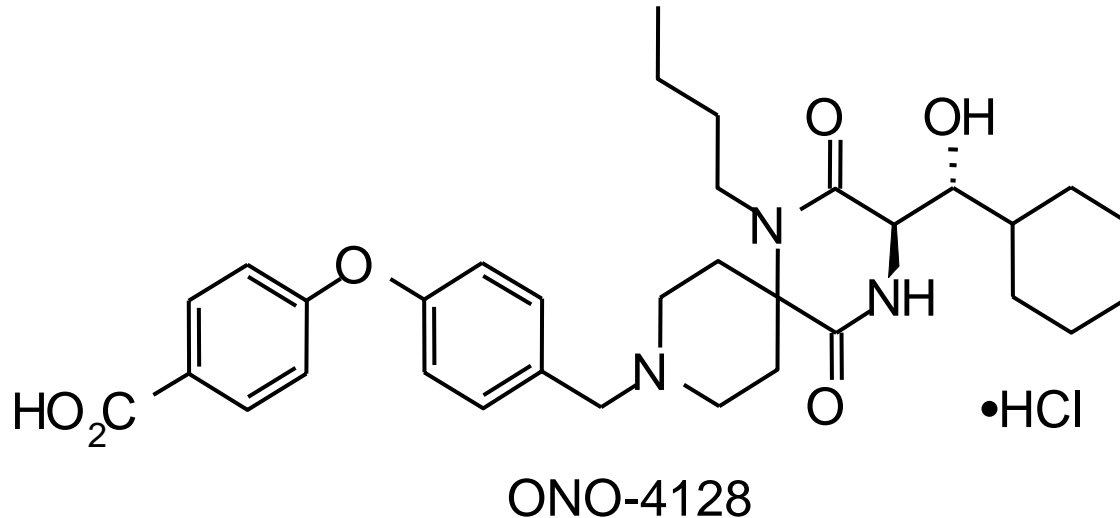
Anti-CCR5 de première génération

- AMD 100: toxicité cardiaque, manque efficacité
- SCH 351125, ancriviroc, SCH C: allongement QT
- TAK 779: toxicité site d'injection sous-cutanée

Anti-CCR5 de deuxième génération

- GW 873140 GlaxoSmithKline
 - UK 427857 Pfizer
 - SCH 417690 (SCH D) Schering-Plough
 - PRO 140 Progenics
- Pharmaceuticals
- TAK 220 Takeda
 - AMD 887 AnorMED

GW873140 (Aplaviroc)

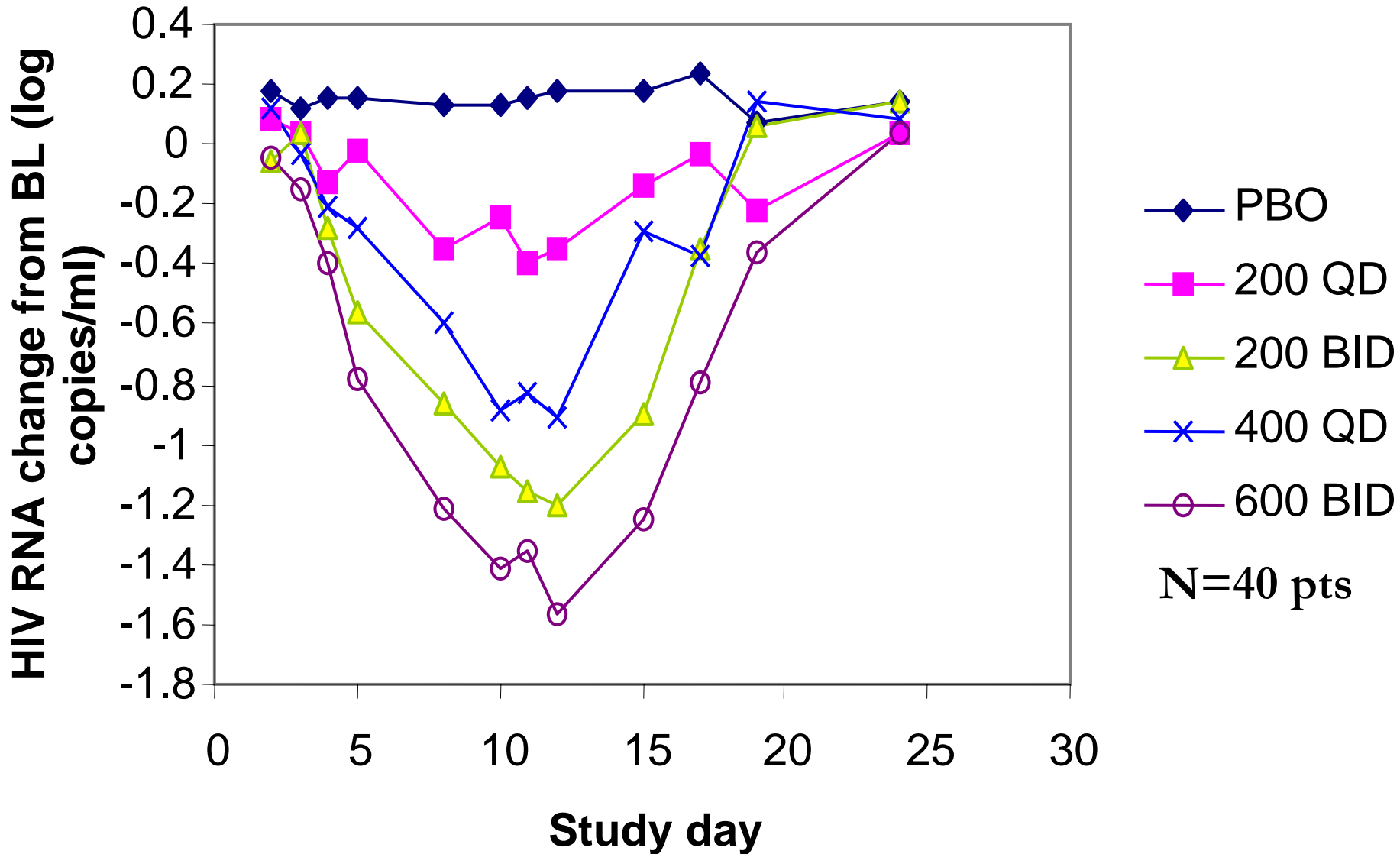


- GSK in-licensed from Ono Pharma (Ono 4128)
- Potent in vitro activity
 - CCR5 antagonist - K_i (MIP-1 α) = 7.7 nM; K_i (MIP-1 β) = 10.5nM
 - Anti-HIV act. - IC_{50} HIV-1 BA-L =2.9 nM (HOS-Luc assay)/0.4 nM (PBL assay)
 - Long receptor occupancy (>100 hrs.)
- Acts by binding receptors on surface of host cells NOT virus (unlike all currently approved anti-HIV therapy)

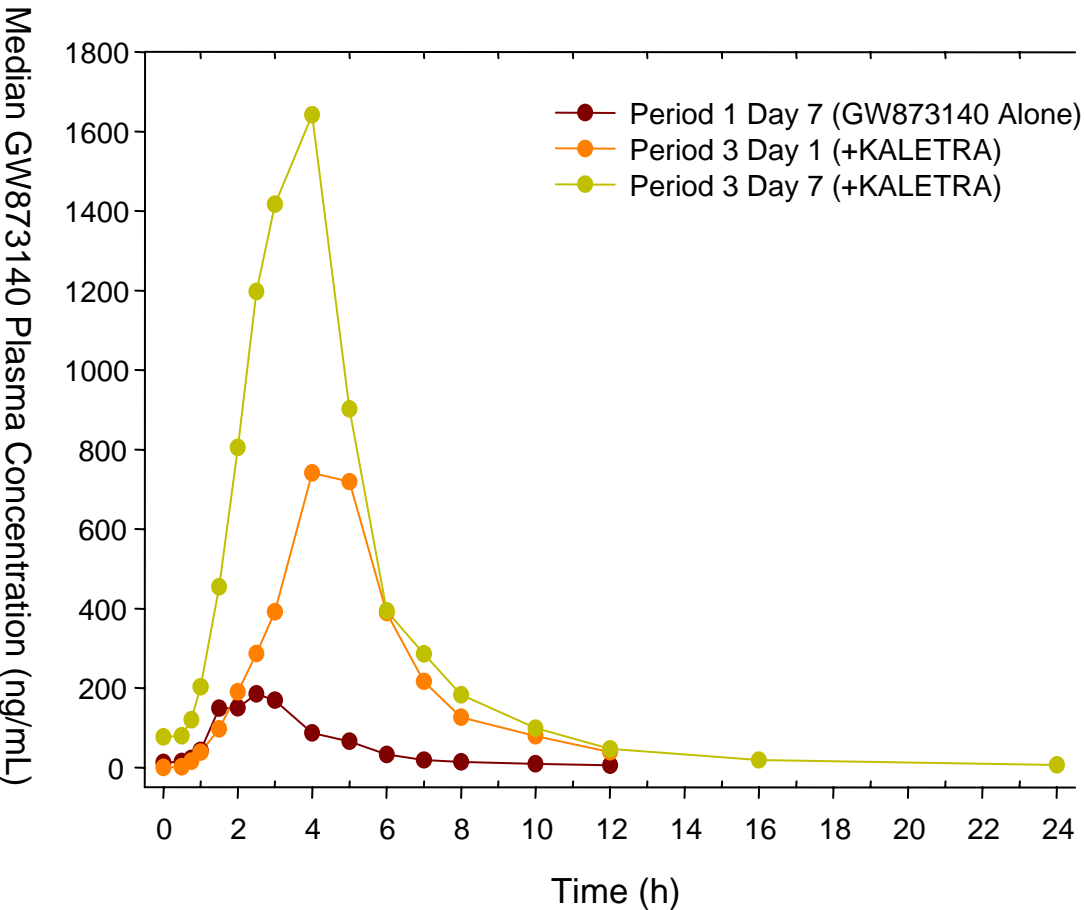
Propriétés du GW 873140 (Aplaviroc)

- Liaison CCR5 à haute affinité
- Bloque la liaison de MIP-1 α au CCR5 mais pas MIP-1 β ni RANTES
- Ne sélectionne pas de variants X4
- Synergie in vitro avec ZDV, NVP, IDV, T-20
- Biodisponibilité orale, Cmax X 2,2 avec aliments
- Demi-vie 1,9 à 2,5 h, occupation du récepteur > 100h
- Doses 200 à 800 mg X 2
- Effets IR: douleurs abdominales, nausées, diarrhées.
- Pas d'anomalies biologiques, bonne tolérance ECG

Median HIV RNA Change From Baseline



Multiple Dose Drug Interaction with Kaletra



increased mean GW873140
AUC 7.7 fold

increased mean GW873140
C_{max} 6.2 fold

**Preliminary
Results**

N=25. Study Design:

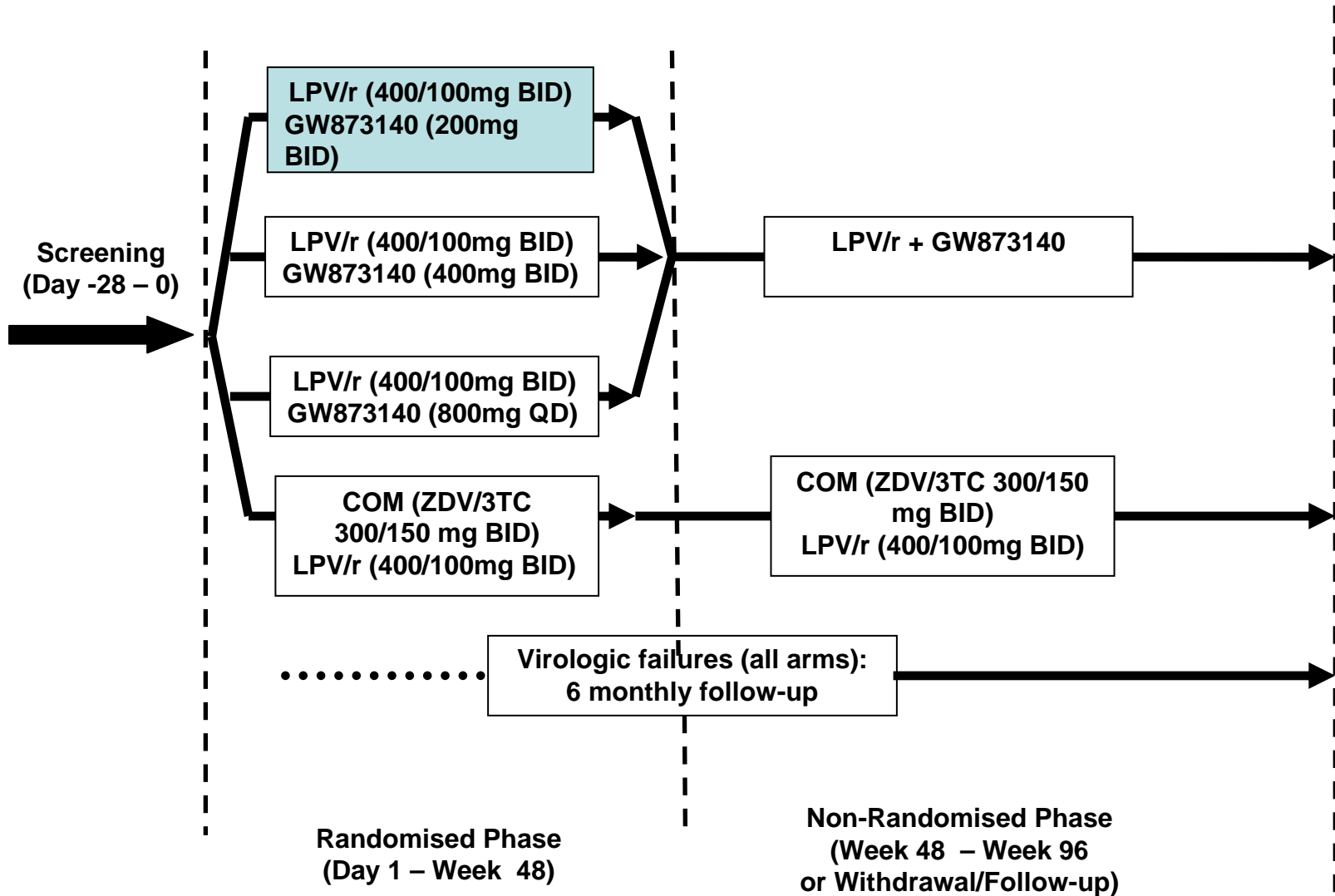
Period 1 (7 days): GW873140 400mg q12h

Period 2 (14 days): LPV/RTV 400mg/100mg q 12h – data not shown

Period 3 (7 days): GW873140 +LPV/RTV

q12h. All doses with moderate fat meal

Protocol CCR100136 - Study Design



Interrompu le 15/09/05: 2 cas d'hépatites / 250 sujets naïfs traités

GW873140 (Aplaviroc): essai chez les sujets pré-traités en cours

- A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Compare the Efficacy and Safety of **GW873140 400mg BID in Combination with a Ritonavir-Containing Optimized Background Therapy (OBT) Regimen Versus Placebo Plus OBT** Over 48 Weeks.

Primary Outcomes: HIV viral load response at 24 and 48 weeks.
Secondary Outcomes: Safety and tolerability, change in T-cell count, disease progression, viral resistance, tropism at failure, pharmacokinetics, health outcomes. Expected Total Enrollment: 240

- Study start: June 2005

Anti-CCR5 de deuxième génération

- GW 873140 GlaxoSmithKline
 - UK 427857 Pfizer
 - SCH 417690 (SCH D) Schering-Plough
 - PRO 140 Progenics
- Pharmaceuticals
- TAK 220 Takeda
 - AMD 887 AnorMED

Propriétés du UK 427857 (Maraviroc)

- Actif sur sous-types A à G, J et O
- Biodisponibilité orale
- 400 sujets volontaires VIH-, 300 mg X 2/jour à 900 mg/jour, pendant 28 jours: bonne tolérance
- Effets IIR: Asthénie, céphalées, flatulence, nausées
- Demi-vie: 9-14h
- Substrat du cytochrome P450 3A4

Augmentation des concentrations: SQV, RTV

Diminution des concentrations: rifampicine, efavirenz

UK 427857 : Essais thérapeutiques

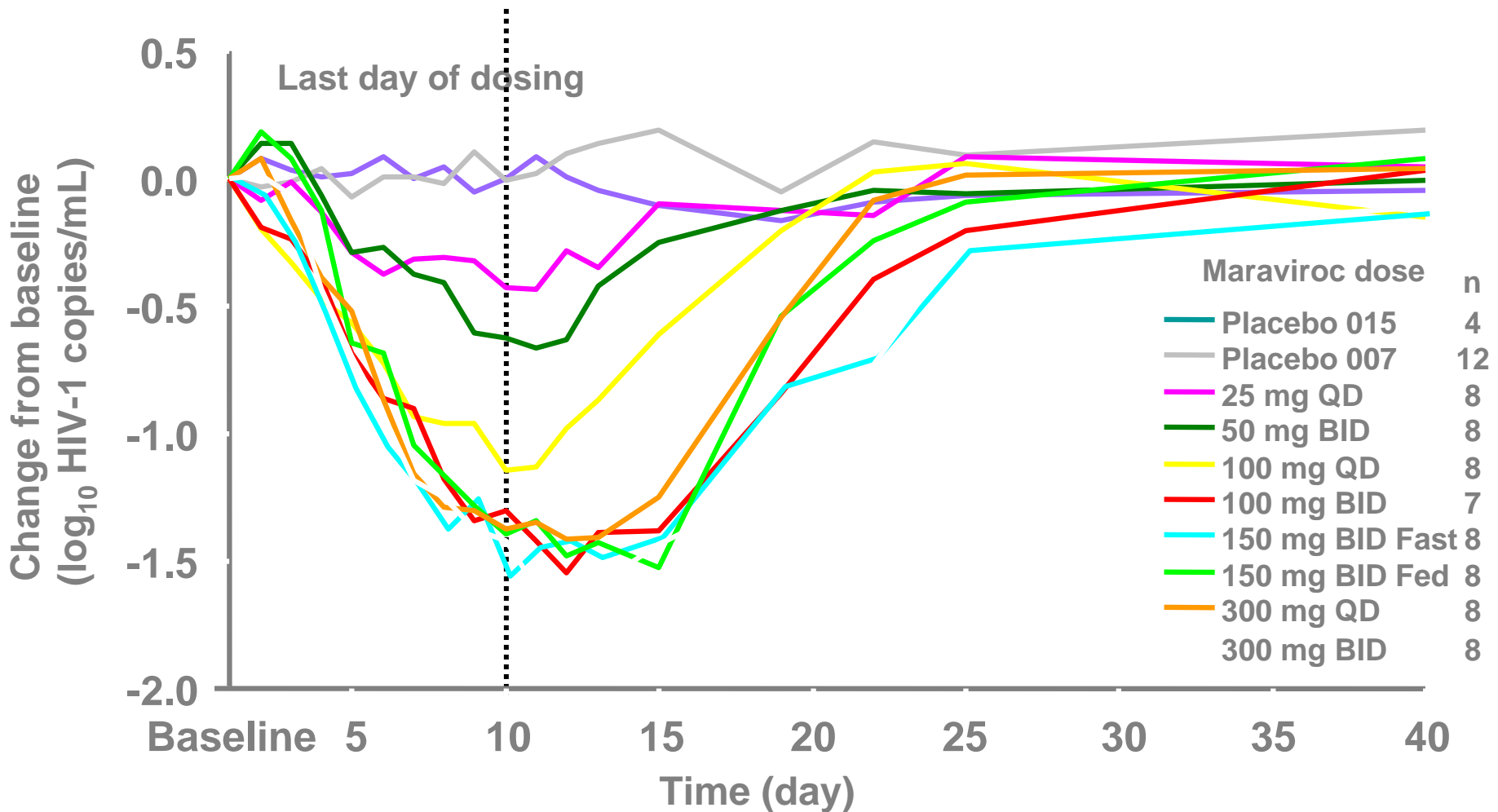
- 79 patients VIH+, CD4>250, CV>5000 copies, naïfs ou non traités depuis au moins 8 semaines

Traitement pendant 10 jours, suivi 40 jours

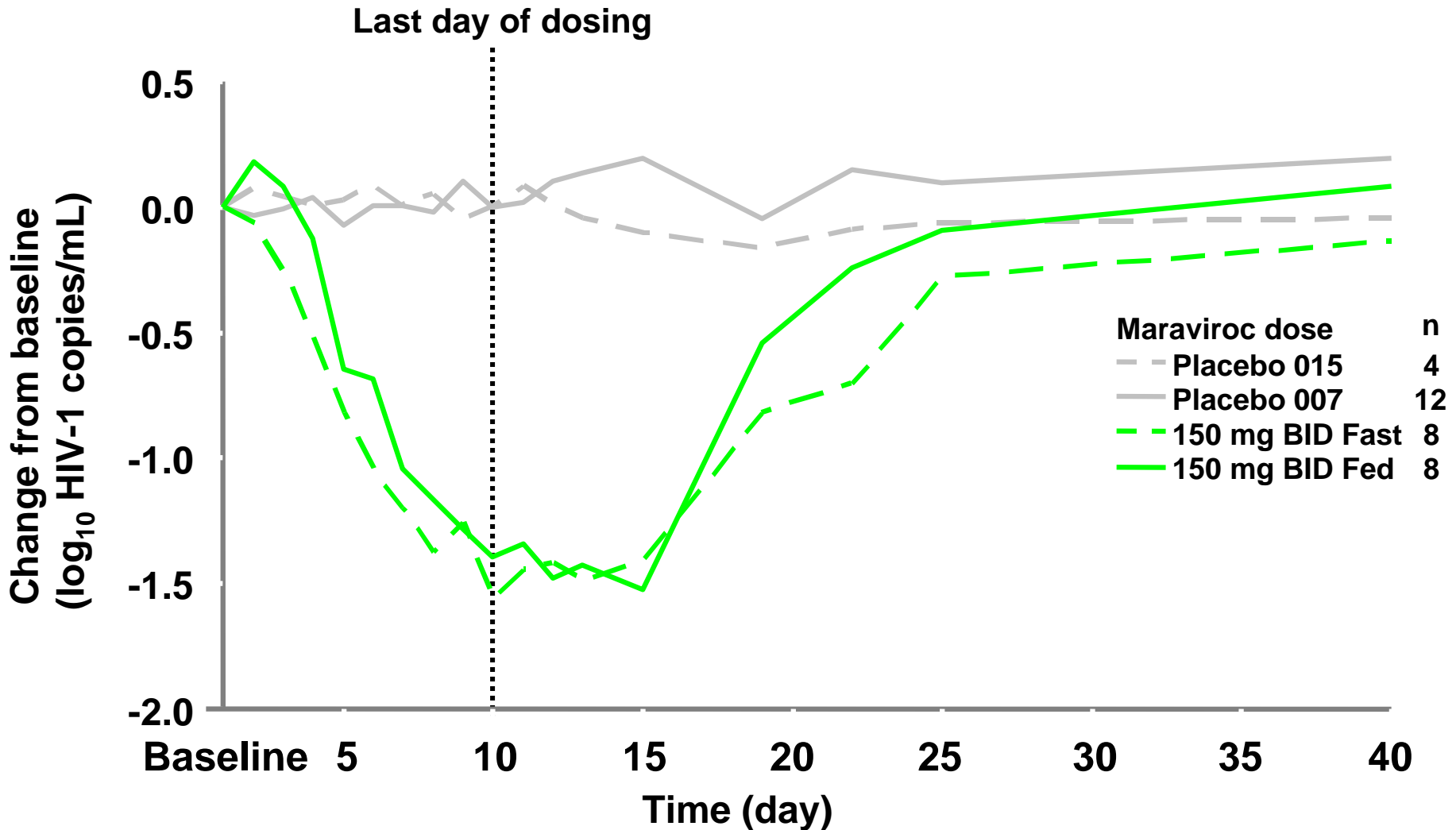
- Bonne tolérance
- 100 à 300 mg X2: - 1,34 à - 1,6 log
- Switch R5 → R5X4: 2/63 patients au 11^{ème} jour aux doses les plus faibles: 100 mg/jour (-0,7 et -1,25 log)

1 patient: réversion R5 à J40: l'autre: CV et CD4

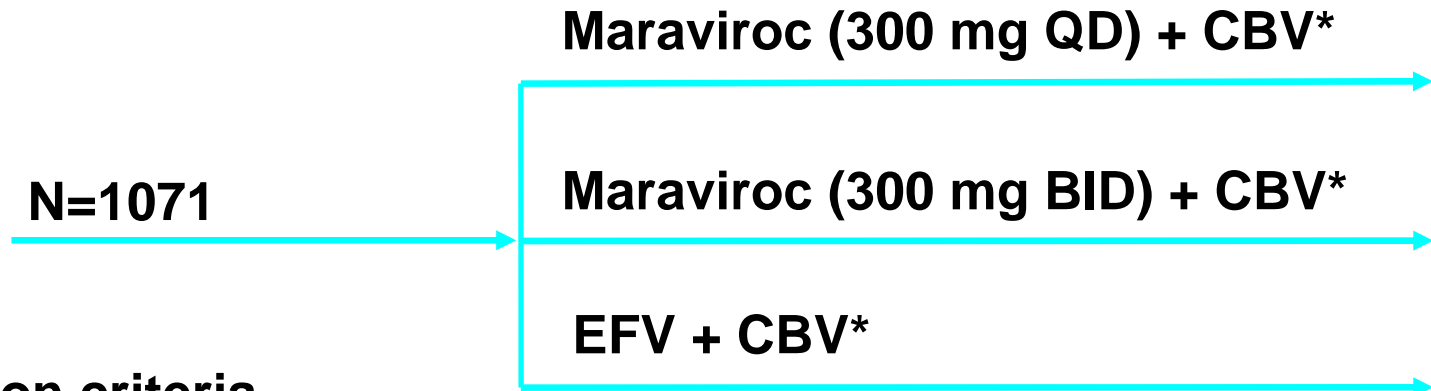
Maraviroc (UK-427,857) Efficacy Results: Mean Reduction in Viral Load over Time



Viral Load Decline is not Affected by Administration of Maraviroc (UK-427,857) with Food



Study Design: Maraviroc (UK-427,857) in Naive Patients Randomized (1:1:1), Blinded, Double Dummy



Selection criteria

- ARV naive
- CCR5 virus
- No evidence of CXCR4 virus
- No evidence of EFV, AZT or 3TC resistance
- HIV RNA >2000 c/ml
- Age ≥16 years

Study Design: Maraviroc (UK-427,857) in Experienced Patients

Randomized (1:1:1), Blinded, Placebo Controlled

OBT* + Maraviroc (150 mg QD)**

N=500

OBT* + Maraviroc (150 mg BID)**

OBT* + Placebo

Selection criteria

- **CCR5 virus**
- **No evidence of CXCR4 virus**
- **≥ 6 months treatment with 3/4 ARV classes (PIs, NRTIs, NNRTIs, ENF) AND/OR**
- **Resistance to at least one member of 3 of 4 classes of ARVs**
- **HIV RNA >5000 c/mL**
- **Age ≥16 yr**

**Studies 1027
and 1028**

* OBT = 3 to 6 ARVs (note PK boosting doses of RTV will not be counted as an ARV)

** 150 mg maraviroc with PIs provides similar exposure as 300 mg without PIs

Study Design: Maraviroc (UK-427,857) in Experienced Patients

Randomized (1:1:1), Blinded, Placebo Controlled

OBT* + Maraviroc (150 mg QD)**

N=192

OBT* + Maraviroc (150 mg BID)**

OBT* + Placebo

Selection criteria

- ≥ 3 months of treatment with 3/4 classes of ARV
- AND/OR**
- Resistance to at least one member of 2 of 4 classes of ARVs
 - At least one active drug (PI, NNRTI or ENF) as part of OBT
 - CXCR4 or CXCR4/R5 virus or indeterminate tropism phenotype
 - HIV RNA >5000 c/mL
 - Age ≥ 16 years

Study 1029

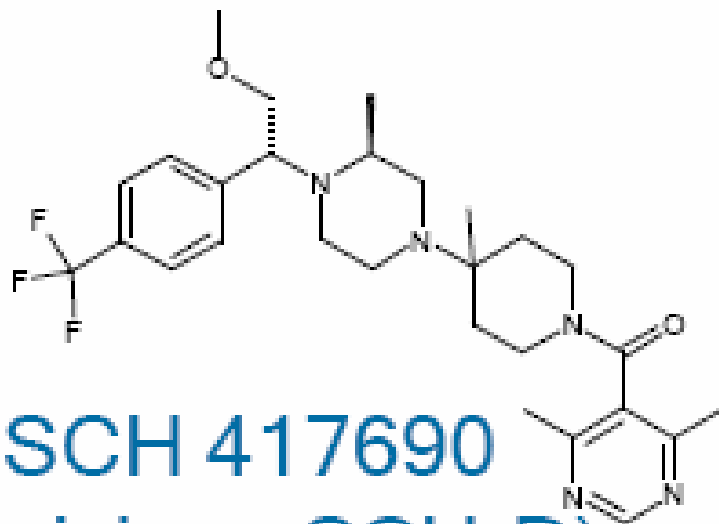
* OBT = 3 to 6 ARVs (note PK boosting doses of RTV will not be counted as an ARV)

** 150 mg maraviroc with PIs provides similar exposure as 300 mg without PIs

Anti-CCR5 de deuxième génération

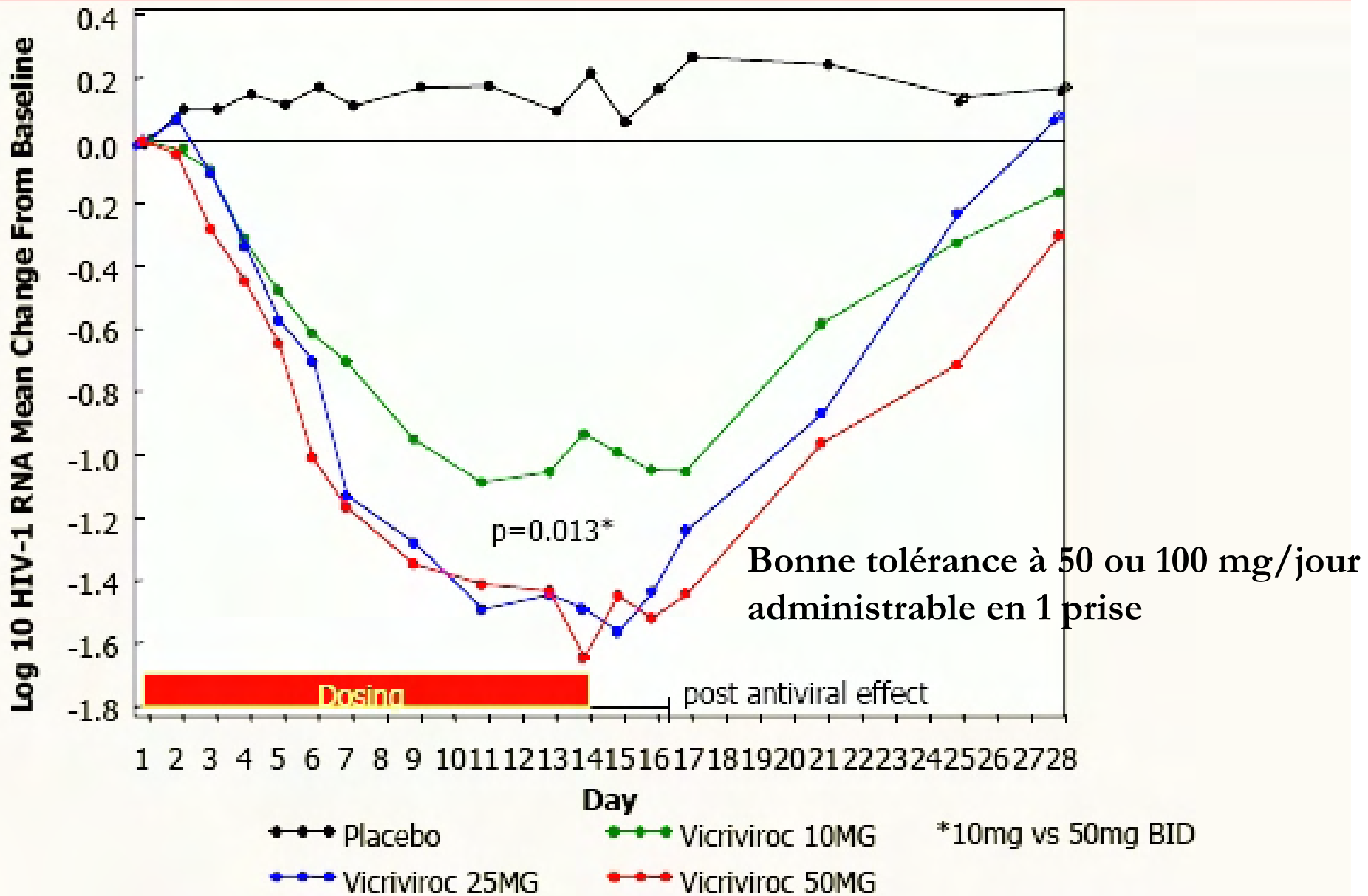
- GW 873140 GlaxoSmithKline
 - UK 427857 Pfizer
 - SCH 417690 (SCH D) Schering-Plough
 - PRO 140 Progenics
- Pharmaceuticals
- TAK 220 Takeda
 - AMD 887 AnorMED

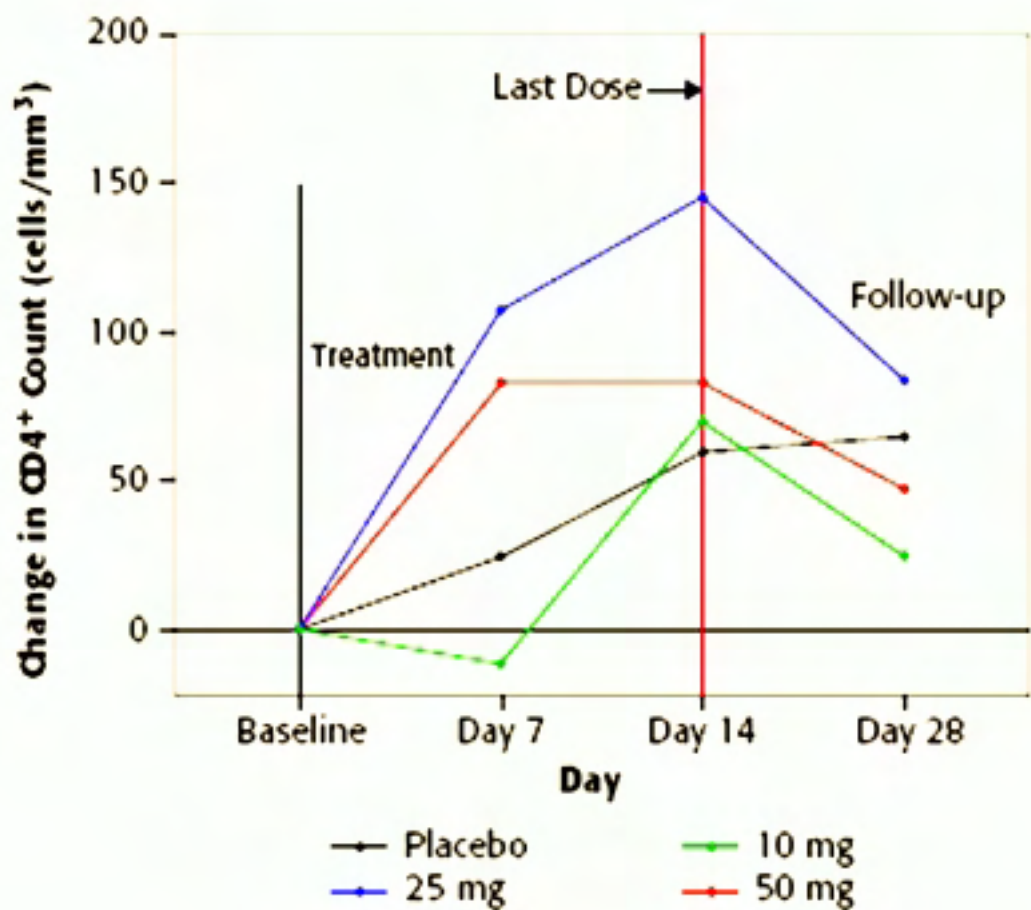
Propriétés du SCH 417690

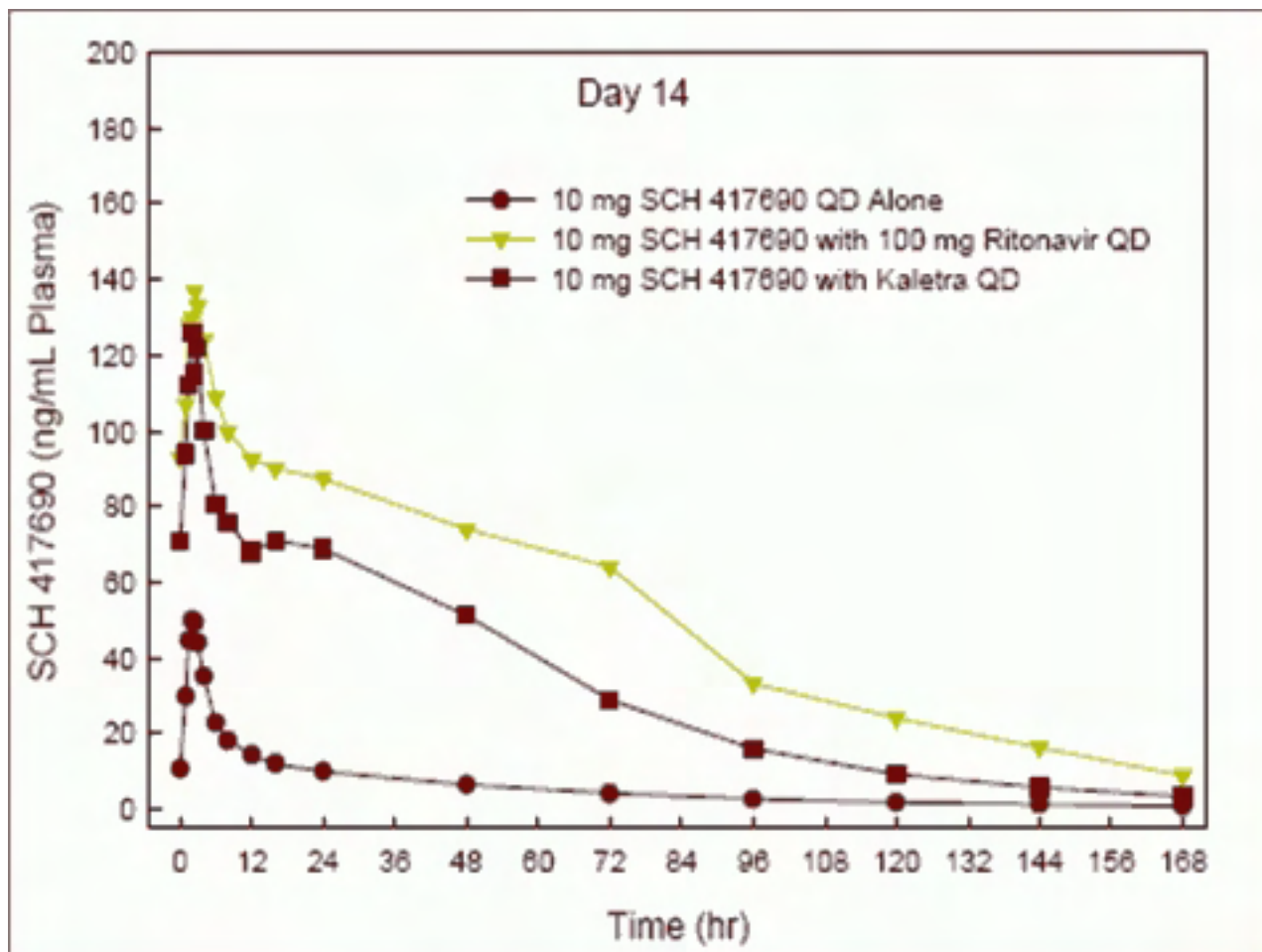


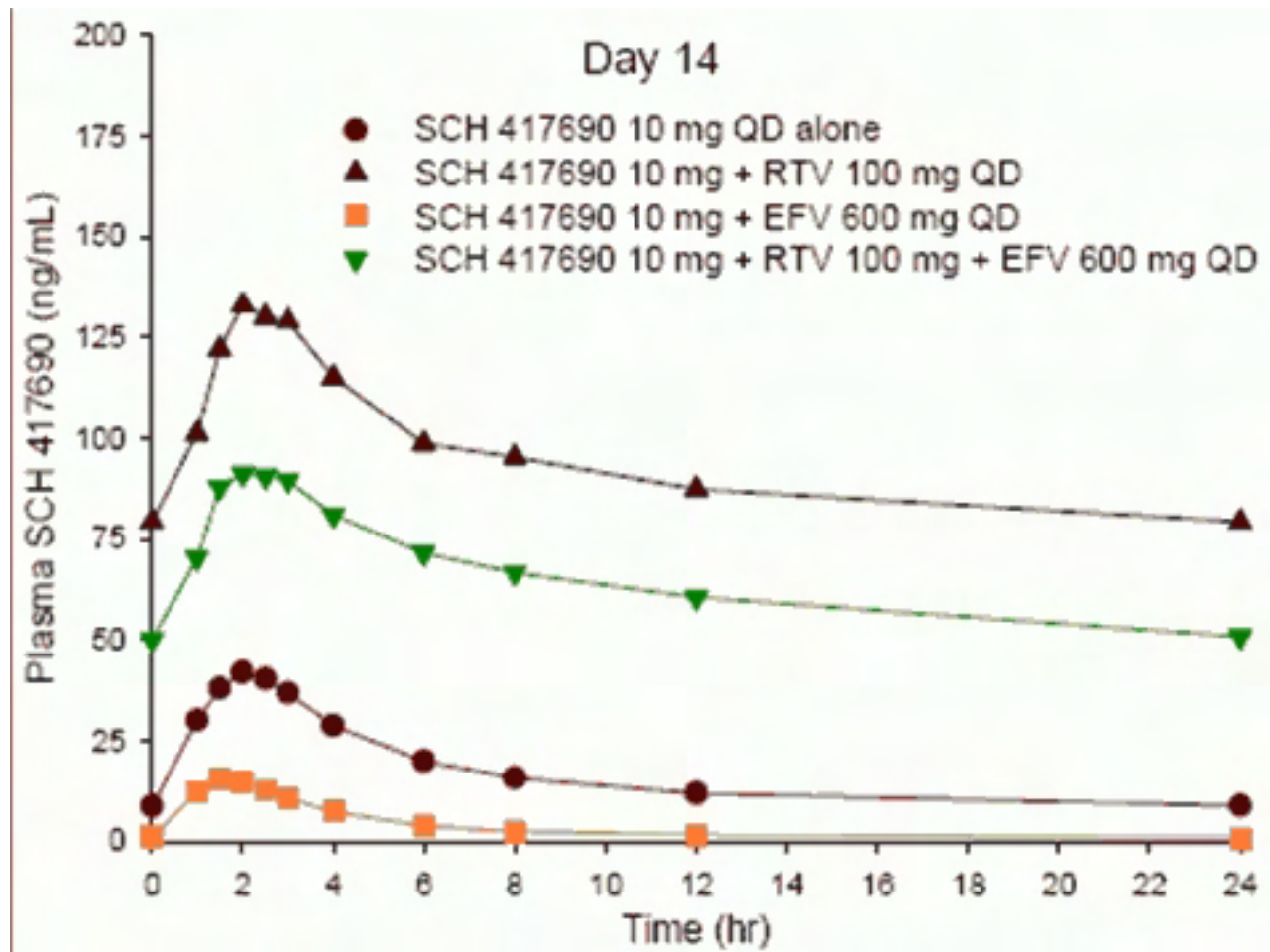
SCH 417690
(Vicriviroc, SCH-D)

- Biodisponibilité orale
- Essai 14 jours, VIH+, CD4 > 200, non traités depuis au moins 8 semaines
- 10, 25, 50 mg X 2 / jour
- Switch de tropisme viral et Résistance difficiles à obtenir *in vitro*









Coadministered Antiretroviral	Vicriviroc Exposure	Cmax (ng/mL)	AUC(?) (ng·hr/mL)
Tenofovir	↔	+5%	-6%
Lamivudine/zidovudine	↔	-8%	-9%
Ritonavir	↑	+318%	+525%
Lopinavir/ritonavir	↑	+234%	+424%
Efavirenz	↓	-67%	-81%
Ritonavir + efavirenz	↑	+196%	+384%

Propriétés du PRO 140

- Anticorps monoclonal murin humanisé
- Fortes concentrations nécessaires
- Injectable
- Actifs sur sous-types B, A, C, E, F
- Souris: efficacité,
mais apparition de variants R5X4
- Étude de phase I en cours chez
volontaires sains

Anti-CCR5 de deuxième génération

- GW 873140 GlaxoSmithKline
 - UK 427857 Pfizer
 - SCH 417690 (SCH D) Schering-Plough
 - PRO 140 Progenics
- Pharmaceuticals
- TAK 220 Takeda
 - AMD 887 AnorMED

Propriétés du TAK 220

- Biodisponibilité orale (modèles animaux)
- Inhibe la liaison de RANTES et MIP-1 α mais pas MIP-1 β
- Inhibe la réplication de variants R5 *in vitro*
- Bonnes concentrations plasmatiques et lymphatiques

Anti-CCR5 de deuxième génération

- GW 873140 GlaxoSmithKline
 - UK 427857 Pfizer
 - SCH 417690 (SCH D) Schering-Plough
 - PRO 140 Progenics
- Pharmaceuticals
- TAK 220 Takeda
 - AMD 887 AnorMED

Propriétés de AMD 887

- Antagoniste CCR5
- Inhibe la liaison des chémokines
- Actifs sur différentes clades

CONCLUSIONS

- anti-CCR5 = nouvelle classe, espoir thérapeutique, devant les principaux problèmes actuels:
 - Multi-résistances
 - Effets indésirables à long terme autres antirétroviraux
- 3 produits, *per os*, phase III
- Question non résolue: qui va bénéficier de ces traitements ? Stade précoce ?
- Tolérance, effets pro ou anti-inflammatoires des anti-CCR5 ?

Remerciements

- Dr Christian Lemarchand, Bertrand Malard,
Nicole Vergoten GSK
- Dr Bassel Amer, Thierry Pruvost Schering-
Plough
- Dr Eric Jaudinot, Annie Hautot Pfizer
- Bibliographie: Véronique Maertens SURMIV
Sylvie Vandamme
Delphine Couque