



# LE DÉVELOPPEMENT DES NOUVELLES MOLÉCULES

Modérateurs :  
Dominique Costagliola, INSERM  
Maxime Journiac, TRT-5

## Les molécules en cours de développement

Dominique Salmon, Hôpital Cochin

**Pour quelle situation a-t-on besoin de nouveaux médicaments ? Il existe plusieurs situations d'échec thérapeutique et les besoins ne sont pas les mêmes.**

**Pour les patients qui sont en premier échec très souvent lié à un problème d'intolérance, d'adhérence ou de pharmacologie, les nouveaux médicaments nécessaires peuvent appartenir aux mêmes classes de médicaments mais avec une galénique ou une tolérance améliorées. Des produits développés dans cette optique vont arriver rapidement sur le marché. Par contre, pour les patients en multi-échec qui ont des souches multi-résistantes aux trois classes, il est nécessaire d'avoir de nouveaux produits, qui peuvent être de nouvelles générations dans les classes existantes ou appartenir à de nouvelles classes. Bien sûr les associations de nouveaux médicaments sont indispensables, car on court à l'échec avec des équivalents-monothérapies.**

Certaines cibles du virus sont connues, comme la transcriptase inverse, cible des analogues nucléosidiques ou des inhibiteurs non nucléosidiques, et la protéase, cible des antiprotéases. Depuis peu, de nouvelles classes sont en développement, appelées les inhibiteurs d'entrée, qui se décomposent en deux sous-classes : les inhibiteurs de l'attachement du virus et les inhibiteurs de fusion. N'oublions pas aussi un produit aussi potentiellement intéressant, un inhibiteur d'intégrase.

Je parlerai essentiellement des nouveaux antiviraux potentiellement actifs sur les virus résistants. Parmi les analogues nucléosidiques, l'amdoxovir a un profil de résistance intéressant dans le tube à essai. Il est développé par Triangle mais on a encore peu de données cliniques. Parmi les inhibiteurs de protéase, je ne développerai pas le TMC 114, parce que très peu de données cliniques sont encore disponibles. C'est un nouvel inhibiteur de protéase de Tibotec, qui semble avoir aussi un profil d'activité intéressant sur les souches résistantes aux inhibiteurs de protéase (voir tableau).

### Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

#### Le DPC 083

Le DPC 083 est développé par BMS. Cet inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse a une structure

chimique très proche de l'efavirenz, mais avec une pharmacocinétique améliorée. Des taux plasmatiques très élevés lui confèrent une meilleure activité sur les souches mutées, notamment mutées en K103N. Il est actuellement en phase II/III de développement<sup>(1)</sup>. Chez les sujets naïfs, l'activité est assez proche de l'efavirenz. **Chez les sujets prétraités par l'efavirenz ou la névirapine, les résultats sont intéressants puisqu'à S8, 57% des sujets ont une charge virale inférieure à 400 copies.** Le problème avec ce produit semble être la tolérance puisque les rashes doses-dépendants **sont fréquents (35% des patients)**, probablement même plus fréquents qu'avec l'efavirenz. La recherche de dose est en cours, en particulier pour les patients prétraités.

#### Le TMC 125

Le TMC-125 de Tibotec est également un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. C'est une petite molécule flexible. Il est possible que cette flexibilité lui donne plus d'adhérence sur le site actif. L'IC<sub>50</sub><sup>(2)</sup> est très

(1) Le développement du produit a été suspendu par BMS à la mi-2002. Le plan de développement doit être revu intégralement. La seule indication susceptible d'être retenue est celle de l'échec thérapeutique, mais, en novembre 2002, nous n'avons encore aucune certitude.

(2) L'IC<sub>50</sub> est la concentration de médicament nécessaire pour inhiber 50% de la réplication du virus in vitro.

## Nouveaux antirétroviraux potentiellement actifs sur des souches résistantes

INRT	INNRT	IP	Inhibiteurs d'entrée
amdoxovir (DAPD)	DPC 083	atazanavir	PRO 542
	TMC 125	tipranavir	Şchering-SC
		TMC 114	PRO 140
			T-20
			T-1249

basse sur les souches sauvages (1.4 nanomole). Il y a une cytotoxicité à des concentrations très élevées. Cette molécule a une activité intéressante chez les naïfs en phase II, puisqu'elle entraîne une baisse de la charge virale de 2 log.

**Chez les patients prétraités, le TMC-125 semble actif sur les souches de VIH-1 hautement résistantes à la névirapine et à l'efavirenz.** Quel que soit le type de mutations, l'activité du TMC-125 semble dans la majorité des cas préservée. On est au début du développement clinique. Les résultats d'une étude de phase IIa chez 16 patients dont les virus avaient une à quatre mutations aux non nucléosidiques ont été communiqués à la CROI<sup>(3)</sup>. Les patients recevaient le TMC-125 à une dose de 900 mg deux fois par jour par voie orale. **Une diminution de 0,9 log de la charge virale a été observée à sept jours d'administration du produit en monothérapie.** Cette activité antivirale est moins importante que chez les naïfs mais n'est vraiment pas négligeable pour les patients mutés.

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables observés dans cette petite étude, comportaient notamment des **diarrhées** pour 31 % des patients, qui seraient en partie dues à l'excipient, et des **céphalées** (25%).

### Inhibiteurs de protéases

#### L'atazanavir<sup>(4)</sup>

Parmi les inhibiteurs de protéase, deux produits peuvent présenter un intérêt pour les premiers échecs notamment en cas de problèmes de tolérance. Le premier est l'atazanavir, un nouvel inhibiteur de protéase azapeptidique. Son activité est intéressante in vitro avec une IC<sub>50</sub> de 2 à 5 nanomoles ; les virus résistants à 1 à 3 antiprotéases restent en général sensibles à l'atazanavir. Mais les résistances croisées sont nombreuses et in vitro on voit une émergence de mutants multi-résistants, ce qui rend ce produit inutilisable chez les patients en multi-échec.

Chez les patients naïfs, la dose de 400 mg a été sélectionnée. La tolérance est bonne et le produit se prend une fois par jour. **L'atazanavir n'entraîne pas d'augmentation des triglycérides et du cholestérol comme le fait nelfinavir.**

Des craintes sont apparues concernant un possible allongement du QT<sup>(5)</sup> chez les volontaires qui ont participé aux premiers essais cliniques. Mais elles n'ont pas été confirmées et n'ont finalement pas compromis le développement du médicament. Des hyperbilirubinémies non conjuguées sont fréquemment observées (32% des patients), mais sont rarement de grade 4 (3%) et semblent être sans conséquence clinique. Quelques cas d'acidose lactique ont été décrits, mais il s'agit d'un produit BMS, et beaucoup d'essais ont donc été faits avec la d4T et la ddI : ce sont donc très certainement les nucléosides associés qui sont en cause.

#### Le fosamprénavir

Le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir. **Il permet une réduction très importante du nombre de comprimés puisque qu'un comprimé compact à 700 mg correspond à 4 gélules d'amprénavir.** Cette nouvelle galénique devrait être bientôt disponible. Pour le reste, il y a équivalence avec l'amprénavir : des essais de pharmacocinétique montrent que le profil pharmacocinétique est le même ; des essais d'efficacité montrent que la réduction de charge virale est identique. Il peut être utilisé avec ou sans ritonavir.

#### Le tipranavir

Le tipranavir est un nouvel inhibiteur de protéase non peptidique qui semble vraiment intéressant chez les sujets en échec thérapeutique. Son activité est maintenue sur les souches résistantes. L'IC<sub>90</sub><sup>(6)</sup> sur les souches sensibles est de 0,16 à 0,18 micromoles ; sur les souches résistantes, l'IC<sub>50</sub> est à peine multipliée par deux, ce qui montre que la sensibilité au tipranavir des souches résistantes aux

(3) Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections.

(4) Ce médicament est en ATU nominative.

(5) Allongement du rythme cardiaque.

(6) Concentration de médicament qui permet d'inhiber 90% de la réplication du virus in vitro.



antiprotéases reste bonne. **Le laboratoire Boehringer a développé le médicament essentiellement pour les patients en échec.**

Les études de pharmacocinétique ont permis de déterminer que la concentration cible est de 20 micromoles, c'est-à-dire 10 fois l'IC<sub>50</sub> d'isolats résistants aux autres inhibiteurs de protéase. Pour atteindre cette concentration cible, **le produit doit être co-administré avec ritonavir.** La détermination de doses n'est pas encore terminée.

Une étude d'efficacité a été faite chez des patients en échec de deux antiprotéases (et non en multi-échec) naïfs de non nucléosidiques : ils ont reçu soit une dose de 1 200 mg deux fois par jour, soit une dose de 2 400 mg deux fois par jour avec du ritonavir. Ils recevaient en plus de l'efavirenz et un nouveau nucléoside. **L'efficacité de la dose la plus forte a permis d'atteindre une charge virale indétectable chez 64% des patients à S48.** Dans cette étude il y a eu un changement de formulation en cours d'étude, mais cela ne modifie pas trop ces résultats.

En conclusion il s'agit d'un produit intéressant car **les schémas d'administration du tipranavir en association avec ritonavir sont efficaces chez plus de 50% des patients à S48. Par contre, l'incidence des effets indésirables digestifs est assez élevée (35%),** notamment les diarrhées, nausées, vomissements. Ils sont dose-dépendants, et plus importants à la dose 1000mg de tipranavir/100mg de ritonavir qu'à la dose 500/100. Il semble que la nouvelle formulation SEDDS<sup>(7)</sup> soit mieux tolérée. Pour cette raison, le laboratoire recommence à travailler sur les doses pour avoir un bon rapport efficacité / tolérance.

## Les inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs d'entrée agissent au stade de l'entrée du VIH dans la cellule, plus tôt que les médicaments antérieurement disponibles qui agissent au niveau du cycle de réplication virale. On voit le virus (voir graphiques), qui interagit d'abord avec le CD4 puis avec les co-récepteurs, ce qui permet à la gp-120 de s'écarter et à la gp-41 de venir en contact avec la membrane cellulaire pour la fusion.

Différents produits sont en cours de développement à chacune des étapes de l'entrée du virus dans la cellule : par l'inhibition de l'interaction entre la gp-120 et le CD4 et par l'inhibition directe de la gp-120. Des inhibiteurs des co-récepteurs CCR5 et CXCR4 sont aussi en développement. Dernière cible, les inhibiteurs de fusion qui sont en réalité des inhibiteurs de la gp-41. Je ne parlerai que des molécules dont le développement est le plus avancé.

(7) Self Emulsifying Drug Delivery System.

## Le T-20

Le T-20 est un inhibiteur de fusion, petit peptide de synthèse de 36 acides aminés, du domaine-clé de la gp-41 impliqué dans le processus de fusion. Il se colle à la gp-41 et empêche son repliement et donc inhibe sa fonction. **Il agit sur les virus résistants aux trois classes connues.** Son mode d'action à l'extérieur de la cellule peut éventuellement être un argument pour une bonne tolérance. Un des problèmes est son mode d'administration puisqu'il s'injecte par voie sous-cutanée deux fois par jour. Il est en phase III de développement.

Son activité antivirale en monothérapie est dose-dépendante, avec une baisse de 1,5 log à la dose de 100 mg.

Chez les patients en échec thérapeutique, l'essai T20-206 a été mené chez 71 patients en échec d'inhibiteur de protéase et naïfs de non nucléosidiques. 30% d'entre eux étaient en premier échec. Ils ont été randomisés en quatre groupes : le groupe témoin avait un traitement optimisé (abacavir, efavirenz, ritonavir et amprénavir) et les trois autres groupes recevaient le traitement optimisé plus le T-20 à doses croissantes par voie sous-cutanée deux fois par jour.

Globalement, le T-20 a fait mieux que le traitement optimisé. **Avec le traitement optimisé, 36,8% des patients avaient moins de 50 copies à S48 contre 47% pour ceux qui prenaient du T-20.** Avec un seuil de 400 copies, ces chiffres étaient respectivement de 36,8% et de 54,9%.

**Les essais de phases III du T-20 s'adressent actuellement à des patients en échec thérapeutique majeur.** La phase III en cours concerne les patients en échec des 3 classes d'antirétroviraux. Ils reçoivent un traitement optimisé en fonction du génotype ou un traitement optimisé plus T-20. La dose sélectionnée est de 90 mg deux fois par jour. Le critère de jugement est la baisse de charge virale à S24 et à S48.

La tolérance n'est pas mauvaise bien que **ce mode d'administration soit très difficile pour les patients.** Les seuls effets indésirables notoires sont **des réactions au site d'injection chez 2/3 des patients.** On craignait que les anticorps anti-gp41 qui sont notre réponse naturelle au VIH puisse interagir avec le T-20, mais ce n'est pas le cas. Je ne vous présente pas ici les données de résistance, que je n'ai pas pu obtenir, mais c'est certainement quelque chose à prendre en compte.

Une nouvelle formulation est en cours de développement ; des essais sont également en cours chez l'enfant. Le développement est bien avancé, **le laboratoire compte déposer le dossier d'enregistrement à l'agence européenne avant fin 2002.**

## Le T-1249

Du fait de ces problèmes de résistance au T-20, le laboratoire Roche développe le T-1249. C'est également un inhibiteur de fusion qui cible un domaine plus grand de la

## Stades de l'entrée du virus dans la cellule

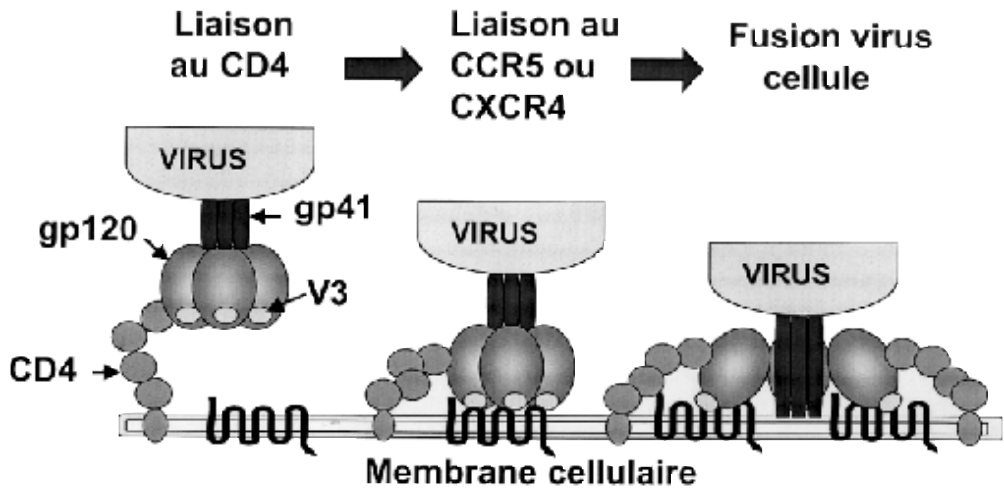


Schéma adapté de Doms et Trono, *G&D* 14:2677 (2000)

## Inhibiteurs d'entrée du VIH

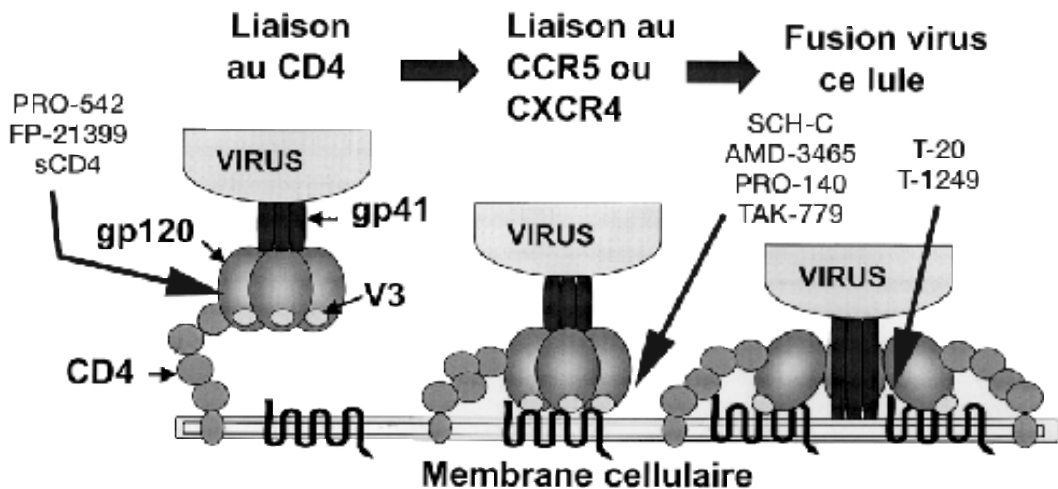


Schéma adapté de Doms et Trono, *G&D* 14:2677 (2000)

gp 41. Sa puissance semble plus importante que celle du T-20, sa demi-vie plus longue et il est actif in vitro sur les souches résistantes au T-20. Je n'ai pas les données cliniques disponibles. Voilà pour les inhibiteurs de fusion.

### Le SCH-C : inhibiteur du co-récepteur CCR5

Le SCH-C est un inhibiteur du co-récepteur CCR5 développé par Shering-Plough dont les premiers résultats ont été

récemment communiqués. Ce produit a été testé dans un essai de phase II chez 12 patients séropositifs sans traitement depuis huit semaines à une dose de 25 mg deux fois par jour par voie orale. La majorité des patients ont eu une baisse de la charge virale de 0,5 log au bout de dix jours. Globalement la tolérance a été bonne, mais le laboratoire a signalé qu'il y avait une augmentation du QT modérée ; on peut se demander si cela ne risque pas de compromettre le développement, d'autant qu'une dose plus élevée est peut-



être nécessaire. Cependant c'est un produit intéressant, à un stade précoce de développement.

### **BMS 806**

La molécule BMS 806 est un inhibiteur d'entrée encore à un stade vraiment très précoce de développement. L'IC 50 est très basse (3 nanomoles) ; la biodisponibilité est intéressante. Le problème est que des résistances sont rapidement induites in vitro : en particulier des mutations sur la gp-41.

### **Un inhibiteur d'intégrase**

Pour finir, un inhibiteur d'intégrase est à l'étude in vitro. Il sera utilisable par voie orale et est à un stade de développement extrêmement précoce. In vitro, il semble avoir une efficacité similaire au 3TC. Son activité est préservée sur les souches résistantes. Ce produit devrait rentrer en essai clinique de phase I en 2002.

**En conclusion, nous avons plusieurs agents prometteurs pour les patients en échec : le T-20, le tipranavir et le TMC 125.**

## Questions

**Maxime Journiac, TRT-5 :** Pouvez-vous expliquer pourquoi le T-20 est administré par injections et pas par voie orale ? Est-ce que les autres molécules dont vous avez parlé, dont les cibles sont extérieures à la cellule, seront aussi administrées par injection ?

**Dominique salmon :** Le T-20 est un tout petit peptide hydrolysé par voie digestive, c'est pourquoi il est utilisé

par voie injectable. Les autres molécules sont biodisponibles par voie orale, par exemple l'inhibiteur d'entrée, l'inhibiteur du CCR5 aussi.

Il existe actuellement beaucoup de nouvelles molécules en développement, mais je ne suis pas sûre que toutes arrivent au stade clinique. On voit que l'inhibiteur de BMS induit déjà des mutations in vitro. Les inhibiteurs du CXCR4 et du CCR5 sont intéressants quand on a une population virale homogène, mais leur efficacité peut s'épuiser rapidement...

**Question :** Est-ce qu'on a les moindres données sur le danger que cela pourrait représenter d'inhiber à la fois le CCR5 et le CXCR4 ? Si on inhibe le CXCR4, est-ce qu'on ne prend pas le risque que la population virale devienne majoritaire au CCR5 ?

**Dominique Salmon :** Pour la première question, je ne sais pas. Pour la deuxième question, votre suggestion est intéressante, mais je n'ai vu aucun essai là-dessus pour l'instant, aucun résultat, donc je ne peux pas vous en dire plus.

**Bruno Spire, TRT-5 :** Que pensez-vous du développement synergique de plusieurs inhibiteurs d'entrée ? In vitro, des données montrent que cela pourrait être intéressant. Est-ce que cela ne veut pas dire qu'il faut faire pression dès maintenant sur l'industrie pour que chacun ne développe pas son produit dans son coin, mais pour qu'on puisse développer des stratégies avec un inhibiteur du CCR5, un inhibiteur du CXCR4 et un inhibiteur de fusion, de manière à optimiser le traitement ?

**Dominique Salmon :** C'est intéressant si l'activité et la tolérance de chaque produit sont confirmées. Pour l'instant on a des données à vraiment très court terme, c'est trop tôt. □