

**Uso di
Darunavir, Darunavir/Cobicistat,
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide
nel Coronavirus**

Sintesi

- Janssen ritiene che in questo momento non vi sia sufficiente evidenza clinica e farmacologica a sostegno dell'inclusione di darunavir (DRV)/cobicistat nelle Linee Guida di trattamento di COVID-19, né che ci siano ad oggi dati sufficienti sul profilo di sicurezza ed efficacia di DRV/cobicistat nel trattamento di COVID-19.
- Non esistono studi clinici che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza di darunavir, darunavir/cobicistat o darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide per il trattamento di COVID-19. Inoltre, non ci sono stati pubblicati di studi *in-vitro* con darunavir e COVID-19.
- Attualmente, si sta procedendo a testare *in-vitro* darunavir/cobicistat per verificarne le potenziali proprietà antivirali contro il coronavirus SARS-cov-2.¹
- **I risultati di un trial controllato randomizzato in aperto, monocentrico, condotto al Shanghai Public Health Clinical Center (SPHCC) - non ancora pubblicati - sul darunavir e il cobicistat (DRV/c) utilizzati nel trattamento di 30 pazienti affetti da COVID-19 hanno mostrato la non efficacia di DRV/c.**
- Per ulteriori informazioni sulla mancanza di evidenza a supporto dell'uso di trattamenti a base di darunavir per SARS-CoV-2, visitare <https://www.janssen.com/lack-evidencesupport-use-darunavir-based-treatments-sars-cov-2>.

DATI PRE-CLINICI

In una sperimentazione precedentemente riportata, i dati preliminari *in-vitro* mostrano che il DRV inibiva la replicazione virale di SARS-CoV-2 ad una concentrazione di 300 µM, una concentrazione assai maggiore rispetto a quella raggiunta con la somministrazione orale di DRV/cobicistat in HIV-1.² Come spiegato dal ricercatore di questa sperimentazione *in-vitro*, ciò non ne implica l'efficacia *in-vivo*.³ In realtà, quando si somministra DRV/cobicistat al dosaggio indicato (comprese 800/150 mg una volta al giorno) per trattare l'infezione da HIV, la concentrazione minima media di DRV nel plasma è di 3.4 µM, 88 volte inferiore alla concentrazione di 300 µM, che è stato riportato come livello di riferimento a cui si esplicherebbe l'attività antivirale contro il SARS-CoV-2. In base a questi dati, è poco probabile che DRV possa avere un'attività significativa contro il SARS-CoV-2.

Inoltre, in base alle analisi strutturali, è improbabile che DRV avrà un'attività antivirale significativa contro il SARS-CoV-2. La proteasi HIV è una proteasi dimerica aspartica e il DRV si lega al suo sito attivo.⁴ Le coordinate cristallografiche del composto che si lega alla proteasi HIV sono depositate nel *Protein Data Bank* (codice PDB 1T3R). La struttura cristallografica della proteasi HIV con DRV rivela forti ed estesi legami ad idrogeno, che spiegano l'elevata potenza del DRV contro l'HIV, per il quale si è dimostrato essere, nel corso di molti anni, una terapia sicura ed efficace. I ricercatori della *Shanghai Tech University* hanno studiato la struttura cristallografica con tecniche ad alta risoluzione della proteasi 3C-like del SARS-CoV-2, e si tratta di una cistein-proteasi (codice PDB 6LU7). Janssen ha effettuato un esperimento sul legame *in-silico* del DRV in questa struttura di cristallografica della proteasi SARS-CoV-2 e ha scoperto diversi punti di legame. Tuttavia, tutti questi legami molecolari hanno mostrato pochissime interazioni del DRV con il centro catalitico nel sito attivo della proteasi, diversamente dal numero elevato di interazioni forti osservate per il DRV quando si lega alla proteasi HIV. Questi risultati sono coerenti con l'attività *in-vitro* molto inferiore del DRV contro il SARS-CoV-2 rispetto all'HIV.

Janssen sta collaborando con altri partner per generare un *corpus* di dati solido sull'attività antivirale *in-vitro* del DRV contro il SARS-CoV-2 e per fornire informazioni basate sull'evidenza per un'ulteriore valutazione di DRV/cobicistat nel trattamento di COVID-19.

Janssen sta conducendo studi collaborativi per effettuare lo *screening* di composti in fase di ricerca e sviluppo all'interno della propria organizzazione e più ad ampio raggio nell'industria farmaceutica per accelerare lo sviluppo di terapie.

A metà gennaio 2020, Janssen aveva anche avviato un progetto ad alta priorità per sviluppare un vaccino per il SARS-CoV-2, facendo leva sulle proprie tecnologie AdVac e PER.C6.

Janssen ha ampliato i termini della propria collaborazione con la *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) per velocizzare ulteriormente i propri programmi di ricerca di un vaccino per il coronavirus e l'analisi dei composti in grado di esercitare attività antivirale contro il SARS-CoV-2.⁶

Oltre a questi impegni, Janssen sta collaborando con molte organizzazioni a sostegno di programmi collaborativi di ricerca e sviluppo di diagnostica e terapie per il COVID-19 complementari alle attività in corso a livello globale sui vaccini.

DATI CLINICI

Allo Shanghai Public Health Clinical Center (SPHCC) è stato condotto un *trial* controllato, randomizzato, in aperto, monocentrico sull'uso di darunavir e cobicistat (DRV/c) nel trattamento di 30 pazienti COVID-19 confermati da laboratorio.⁷ L'endpoint primario (tasso di decadimento virale al giorno 7 dalla randomizzazione) ha mostrato che la combinazione DRV/c non era efficace. (NCT04252274)

RICERCA DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Una ricerca della letteratura di MEDLINE®, DERWENT®, EMBASE® (e/o altre fonti, inclusi database interni) riguardante il darunavir e il coronavirus è stata condotta il 17 Marzo 2020.

BIBLIOGRAFIA

1. Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. Press Release (Posted January 29, 2020). Johnson & Johnson Launches Multi-Pronged Response to Coronavirus Global Public Health Threat. Available at: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-launches-multi-pronged-response-to-coronavirus-global-public-health-threat>.
2. Wen Xu, Si Chen. Academician Li Lanjuan suggests that two drugs should be written into the diagnosis and treatment plan, experts say that it should be carefully considered. *Beijing News*. 2020. Available at: <http://www.bjnews.com.cn/news/2020/02/04/684375.html>. Accessed March 11, 2020.
3. Li Lanjuan, "Li Lanjuan's response to the data of two new crown referrals is questioned: only experimental data and no results released", interview by Beijing News. 2020. Available at: https://view.inews.qq.com/a/20200214V0UJ3M00?uid=100092361387&chlid=news_news_top&jumpType=104&devid=a3f6f62afccf2705&qimei=a3f6f62afccf2705&shareto=wx&from=groupmessage&isappinstall=0.
4. King NM, Prabu-Jeyabalan M, Nalivaika EA, et al. Structural and thermodynamic basis for the binding of TMC114, a next-generation human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol*. 2004;78(21):12012-12021.
5. Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. Press Release (Posted February 11, 2020). Johnson & Johnson Announces Collaboration with U.S. Department of Health & Human Services to Accelerate Development of a Potential Novel Coronavirus Vaccine. Available at: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-collaboration-with-u-s-department-of-health-human-services-to-accelerate-development-of-a-potential-novel-coronavirus-vaccine>.
6. Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. Press Release (Posted February 18, 2020). Johnson & Johnson to Expand Partnership with U.S. Department of Health & Human Services to Accelerate the Discovery of Potential COVID-19 Treatments. Available at: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-to-expand-partnership-with-u-s-department-of-health-human-services-to-accelerate-the-discovery-of-potential-covid-19-treatments>.
7. Shanghai Public Health Clinical Center. Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Accessed 2020 March 17]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274?term=NCT04252274&draw=2&rank=1>