Bristol-Myers Squibb

L'ensemble des données de cette étude de phase IIa de l'inhibiteur de maturation du VIH-1 ont été présentées lors de la Conférence Européenne sur le SIDA (European AIDS Clinical Society, EACS])

(Rueil-Malmaison, 27 octobre, 2015) – Bristol-Myers Squibb vient d'annoncer les résultats de l'étude de « proof of concept » de phase IIa en trois bras visant à évaluer la tolérance et l'efficacité antivirale de BMS-955176, un traitement expérimental visant à inhiber la maturation du VIH-1. Présentés vendredi dernier, à l'occasion de la 15ème Conférence européenne sur le SIDA organisée à Barcelone par la Société Européenne de recherche Clinique sur le sida (EACS), les résultats de cette étude ont confirmé l'activité antirétrovirale et la tolérance de BMS-955176, un traitement expérimental appartenant à une nouvelle classe de médicaments qui cible d'une manière nouvelle le VIH-1.

Le BMS-955176 est un inhibiteur de maturation de deuxième génération conçu pour inhiber l'une des dernières étapes du cycle de vie viral du VIH-1, en perturbant la « maturation » des nouvelles particules de virus et provoquant la libération des particules de VIH-1 immatures qui sont ainsi incapables d'arriver au terme de leur cycle de vie. L'ensemble des résultats de l'étude démontrent l'activité antivirale du BMS-955176 sur le VIH-1 à la fois en monothérapie mais également en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, et à travers la gamme des sous-types patients (B, C), dont ceux présentant des modifications au niveau d'une protéine critique pouvant entraîner une absence de réponse aux inhibiteurs de maturation déjà existants.

« La gestion au long cours d'une infection par le VIH-1 nécessite le séquençage du traitement antirétroviral afin de pouvoir relever les défis qui se présentent en termes de résistance et de tolérance sur le long terme, et il est nécessaire de proposer des alternatives aux patients prétraités. Les résultats globaux de cette étude de « proof of concept » confirment que le BMS-955176 pourrait être le premier traitement d'une toute nouvelle classe thérapeutique contre le VIH-1 mis à la disposition des patients nécessitant de nouveaux antirétroviraux.

Il convient de souligner que le BMS-955176 a démontré une activité antivirale par rapport au VIH-1, ce qui a entraîné l'arrêt du développement des autres inhibiteurs de maturation à l'étude. » a déclaré Douglas Manion, M.D., Head of Specialty Development, Bristol-Myers Squibb.

La maturation est l'une des étapes finales du cycle de vie du VIH-1 qui survient lorsque le virus rompt les connections qui unissent les protéines de structure. Ces protéines modifiées produisent ainsi des particules de virus infectieux partiellement matures, qui sont libérées depuis les cellules et qui ont la capacité d'infecter les nouvelles cellules T CD4+. Le BMS-955176 a été développé afin d'inhiber la dernière étape de clivage du processus de maturation du VIH-1, l'empêchant ainsi de devenir mature et infectieux.

On dénombre 34 millions de personnes qui sont atteintes par le VIH-1 à travers le monde et, malgré les avancées significatives réalisées au cours des vingt dernières années en termes de traitements, la résistance aux médicaments, la tolérance et les interactions médicamenteuses potentielles représentent encore aujourd'hui des défis majeurs. La population de patients vivant avec le VIH étant vieillissante et les patients étant traités plus longtemps, la proportion de patients résistants aux classes thérapeutiques et aux traitements existants, ou qui ne supportent pas les traitements existants, augmente. Cette évolution nécessite de découvrir de nouvelles classes de médicaments ayant des mécanismes d'action innovants et des effets indésirables potentiellement réduits.

Bristol-Myers Squibb, à la pointe du développement de traitements contre le VIH-1 depuis plus de deux décennies, focalise actuellement ses efforts en matière de recherche et développement sur les nouvelles options thérapeutiques pour les patients VIH-1 lourdement prétraités.

Les premiers résultats de phase IIa ont été présentés à l'occasion du congrès de la CROI 2015 (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,) et de la 8ème édition du congrès de l'IAS (International AIDS Society). Ils ont permis d'observer que le BMS-955176, administré en monothérapie (bras A) et en combinaison avec de l'atazanavir (± ritonavir) (bras B), démontrait une activité antivirale au VIH-1 chez les patients de sous-type B de type sauvage et chez les patients VIH-1 de sous-type B ayant des modifications de la polyprotéine Gag, patients, qui étaient peu répondeurs à un inhibiteur de maturation de première génération.

Vendredi dernier, lors de l'EACS, de nouvelles données issues du bras C de l'essai randomisé en plusieurs bras ont permis d'évaluer l'activité antivirale et la tolérance de BMS-955176 administré en monothérapie chez des patients atteints par le VIH-1 de sous-type C, un type de virus qui présente une prévalence supérieure lorsque des changements se produisent au niveau de la polyprotéine Gag (une protéine critique dans le cycle de réplication virale).

Les données issues des trois bras de l'étude de phase IIa soutiennent l'évaluation complémentaire du BMS-955176 au cours d'études cliniques plus vastes et ayant pour ambition de contribuer à répondre aux besoins médicaux non satisfaits chez les patients atteints par le VIH-1 lourdement prétraités.

Bras A, résultats de l'étude :
Le bras A de l'étude de phase IIa, randomisée à plusieurs bras, a permis d'évaluer l'efficacité, la tolérance de BMS-955176 et la réponse à l'exposition pendant 10 jours en monothérapie chez les patients atteints par le VIH, de sous-type B avec une charge virale ≥ 5000 copies/mL et un nombre de cellules T CD4+ ≥200 cellules/µL.

Les patients ont été randomisés 1:1:1:1 en groupe de doses 5, 10, 20 ou 40 mg, et en 4:1 et ont été traités par une suspension orale de BMS-955176 (n=48) ou par placebo une fois par jour (n=12) pendant 10 jours. Un nombre de 20 patients a été ensuite randomisé avec des doses journalières de 80 et 120 mg. Les premiers critères résultats étaient une variation de l'ARN du VIH-1 du taux initial au 11ème jour, la tolérance et la réponse à l'exposition constituaient les critères secondaires de l'étude. Synthèse des résultats ci-dessous :

	BMS-955176 5mg QD	BMS-955176 10mg QD	BMS-955176 20mg QD	BMS-955176 40mg QD	BMS-955176 80mg QD	BMS-955176 120mg QD	Placebo
N	8	8	8	8	8	8	12
Variation de la médiane du taux d'ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) au 11ème jour (min, max)	-0.15 (0.13, -0.33)	-0.74 (0.66, -1.16)	-0.82 (0.08, -1.94)	-1.21 (-0.64, -1.82)	-1.35 (-0.93, -1.73)	-1.36 (-0.81, -1.98)	-0.03 (1.20, -0.68)
Variation maximale de la médiane du taux d'ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) au $24^{ème}$ jour (min, max)	-0.50 (-0.22, -0.78)	-0.98 (-0.64, -1.76)	-1.12 (-0.13, -2.12)	-1.70 (-0.93, -1.88)	-1.56 (-1.04, -1.82)	-1.65 (-0.83, -2.07)	-0.38 (0.56, -1.46)

Il n'y a pas eu de décès, d'effet secondaire grave ou d'effet secondaire entrainant l'arrêt du traitement, d'effets secondaires de grade 3, 4 ou d'anomalie clinique majeure de grade 2-4 dans ce bras de l'étude.

Au vu de l'ensemble des effets secondaires reportés, à l'exception de diarrhées de grade 1-2 chez 4 patients traités par BMS-955176, un pourcentage équivalent ou supérieur de patients sous placebo ont eu des effets secondaires équivalents à ceux déclarés par les patients traités par BMS-955176. Les patients traités par placebo ont eu des maux de tête (42%), des rêves anormaux (25%), des sueurs nocturnes (8%) mais pas de diarrhée (0%).

Bras B, résultats de l'étude :
Dans le bras B de l'étude clinique, l'efficacité et la tolérance de BMS-955176 administré avec atazanavir ± ritonavir ont été évaluées et comparées à un traitement standard par atazanavir et ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine après 28 jours de traitement.

L'étude a inclus 28 patients atteints par le VIH-1 avec un taux d'ARN ≥5000 c/mL et un nombre de cellules T CD4+ ≥200 cellules/µL, randomisés 2:2:2:1 en quatre bras. BMS-955176 40 mg plus atazanavir 400 mg; BMS-955176 40 mg plus atazanavir 300 mg and ritonavir 100 mg; BMS-955176 80 mg plus atazanavir 400 mg; et un bras contrôle avec atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg plus tenofovir disoproxyl fumarate 300 mg plus emtricitabine 200 mg en association à dose fixe. Les résultats de l'étude ont inclus l'évolution du taux d'ARN VIH-1 de l'initiation au 28ème jour, et de l'initiation à la fin de l'étude (42ème jour) ainsi qu'une évaluation de la tolérance. Synthèse des résultats ci-dessous:

	BMS-955176 (40mg QD)+ATV (400mg QD)	BMS-955176 (40mg QD)+ATV (300mg QD)+RTV (100mg QD)	BMS-955176 (80mg QD)+ATV (400mg QD)	Tenofovir disoproxil fumarate (300mg QD) + emtricitabine (200mg QD) (association à dose fixe) + ATV (300mg QD) + RTV (100mg QD)
N	8	8	8	4
Variation de la médiane du taux d'ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) au 29ème jour (min, max)	-1.66 (-1.19, -2.04)	-1.99 (-1.04, -3.32)	-2.18 (-1.53, -2.68)	-2.22 (-1.83, -2.84)
Variation maximale de la médiane du taux d'ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) au 42ème jour (min,	-1.86 (-1.49, -2.37)	-2.20 (-1.24, -3.52)	-2.23 (-1.87, -2.68)	-2.39 (-1.83, -3.04)

[redacted]

	BMS-955176 40mg QD	BMS-955176 120mg QD	Placebo
N	8	7	4
Variation de la Médiane du taux d'ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) au 11ème jour (min, max)	-1.21 (-0.93, -1.72)	-1.03 (0.25,-1.88)	0.001 (0.52, -1.21)
Variation maximale de la médiane du taux d'ARN VIH-1 (log_{10} c/mL) au 24ème jour	-1.35 (-1.04, -2.03)	-1.26 (-0.70, -2.02)	-0.42 (0.22, -1.21)

[redacted]