

Efficacité de la combinaison Maraviroc-Raltegravir chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral : Protocole No Nuc – No Boost

L. Cotte, J. Durant, C. Brochier, J. Izopet, F. Raffi, M. Trabaud,
F. Lucht, J. Cottalorda, JM. Molina, P. Dellamonica

Introduction

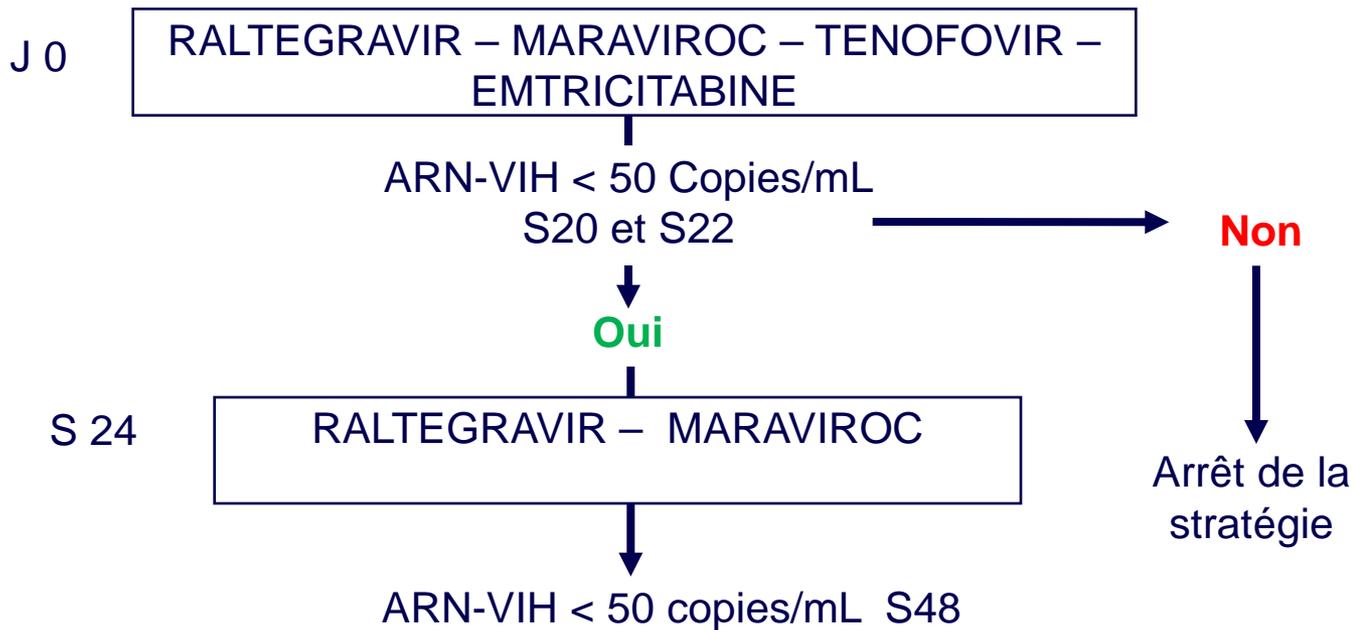


- Rationnel de l'étude :
 - Recommandations de traitement antirétroviral en 1^{ère} ligne: 2 INRT + 3^{ème} agent
 - INRT et IPb associés avec toxicité significative et problèmes d'intolérance
 - Peu de données avec des combinaisons alternatives
 - Bonne tolérance de Raltegravir et de Maraviroc
 - Données PK favorables de l'association RAL-MVC
- Hypothèse :
 - « La combinaison RAL-MVC peut-elle maintenir l'indétectabilité à 12 mois après 6 mois d'induction par RAL-MVC-TDF-FTC chez des patients VIH-1, naïfs, porteurs de virus CCR5 » ?
- Critère principal de jugement :
 - Efficacité virologique à S48 (ARN-VIH <50 copies/mL (ITT))

Design de l'étude

~~No Boost~~

- Etude pilote de phase II, non-randomisée, multicentrique, nationale
- Schéma de l'étude



Critères d'inclusion/exclusion



- Critères d'inclusion :

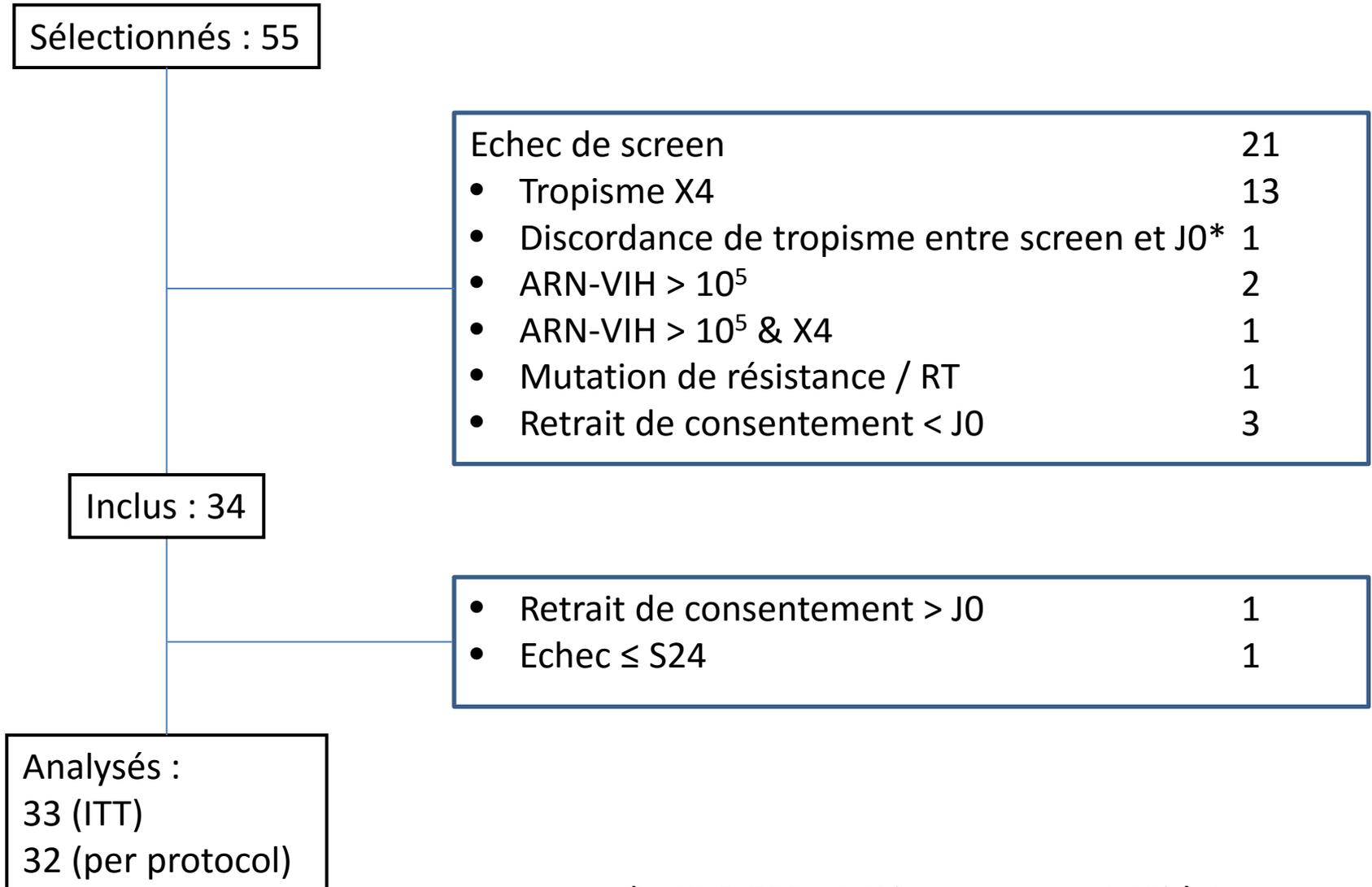
- Infection VIH-1, naïf d'antirétroviraux
- $CD4 > 200/mm^3$
- $1,000 \text{ copies/mL} < \text{ARN-VIH} < 100,000 \text{ copies/mL}$
- Tropisme CCR5 / algorithme Geno2Pheno au screen (FPR 20%)
- Tropisme CCR5 / algorithme Geno2Pheno à J0 (FPR 10%)
- Absence de mutations de résistance pour INRT, INNRT, IP, II (algorithme ANRS v19)

- Critères d'exclusion :

- Infection VIH-2, VIH groupe O, groupe N
- Tropisme CXCR4, mixte ou indéterminé
- Coinfection VHB
- Coinfection VHC nécessitant un traitement durant la durée de l'étude
- Grossesse, infection opportuniste active, cirrhose décompensée...

Study flow chart

Noe Boost



* : G2P FPR >20% au screen, <20% à J0

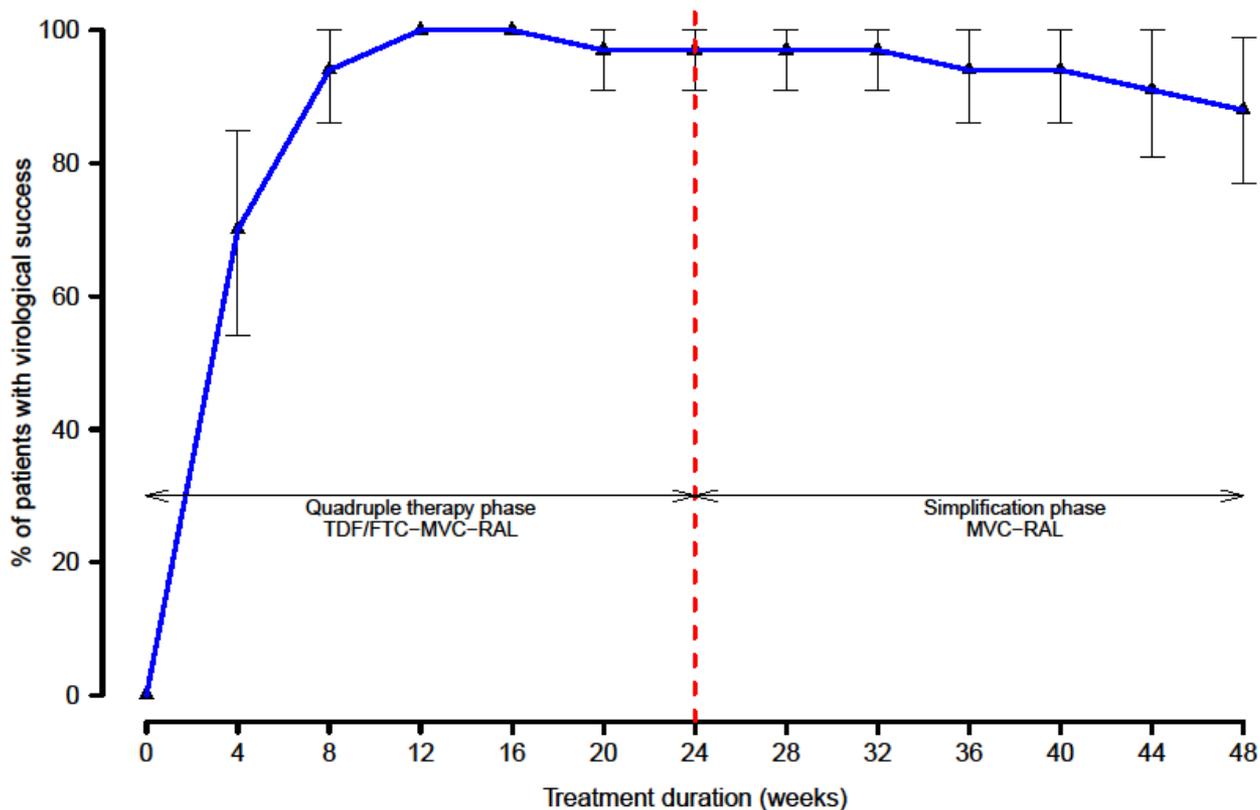
Caractéristiques à l'inclusion

~~No~~ ~~Bo~~ost

	n=33
Hommes, n (%)	31 (94%)
Caucasien, n (%)	30 (91%)
Age, médiane (IQR)	42 (34 – 48)
HSH, n (%)	27 (82%)
CD4 /mm ³ , médiane (IQR)	453 (369 – 550)
CD4 %, médiane (IQR)	28 % (23 % - 33 %)
ARN-VIH, log copies/mL, médiane (IQR)	4.3 (3.8 – 4.5)
FPR Geno2Pheno, médiane (IQR)	47,2 (31.8 – 78.1)
Phénotropisme R5, n (%)	33 (100%)
Génotype B, n (%)	20 (61%)

Efficacité virologique

~~Noe Boost~~



Succès virologique à S24 : **97%** (95% CI : 91% - 100%)

Succès virologique à S48 (ITT) : **88%** (95% CI : 77% - 99%)

Succès virologique à S48 (PP) : **91%** (95% CI : 80 - 100%)

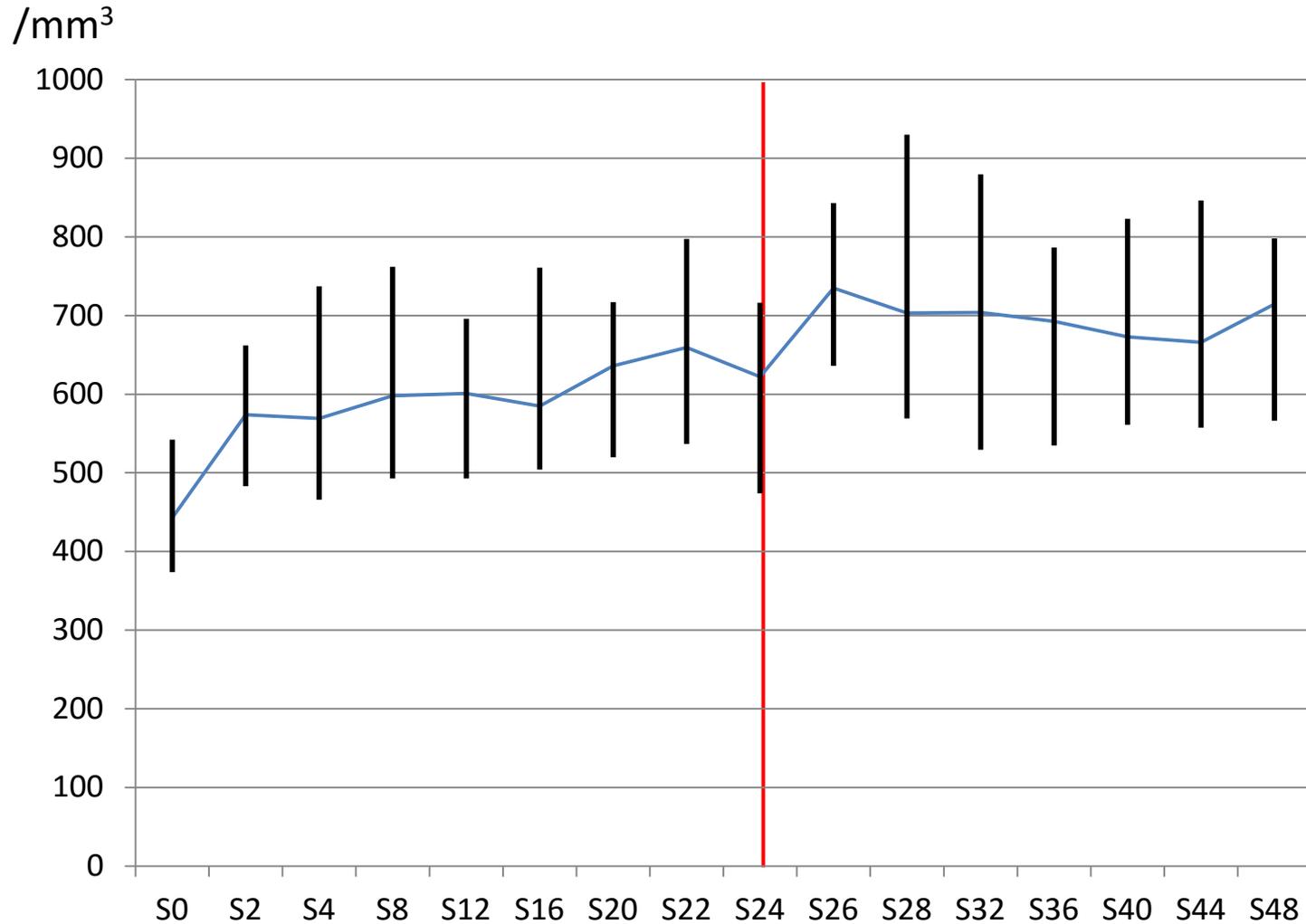
Echecs virologiques

Noe Boost

- 1 patient en échec virologique à **S20** (51 copies/mL) et **S22** (70 copies/mL)
- 3 patients en échec entre S24 et S48:
 - 1 échec virologique à **S36** (160-140 copies/mL) / défaut d'observance.
Pas d'émergence de mutation de résistance.
 - 1 échec virologique à **S44** (127-167 copies/mL). Emergence mutation E155H
 - 1 échec virologique à **S48** (79 copies/mL) , non confirmé (changement de traitement à S48). Blip ?
- Pas de modification de tropisme

Evolution des CD4

~~No Boost~~



Tolérance

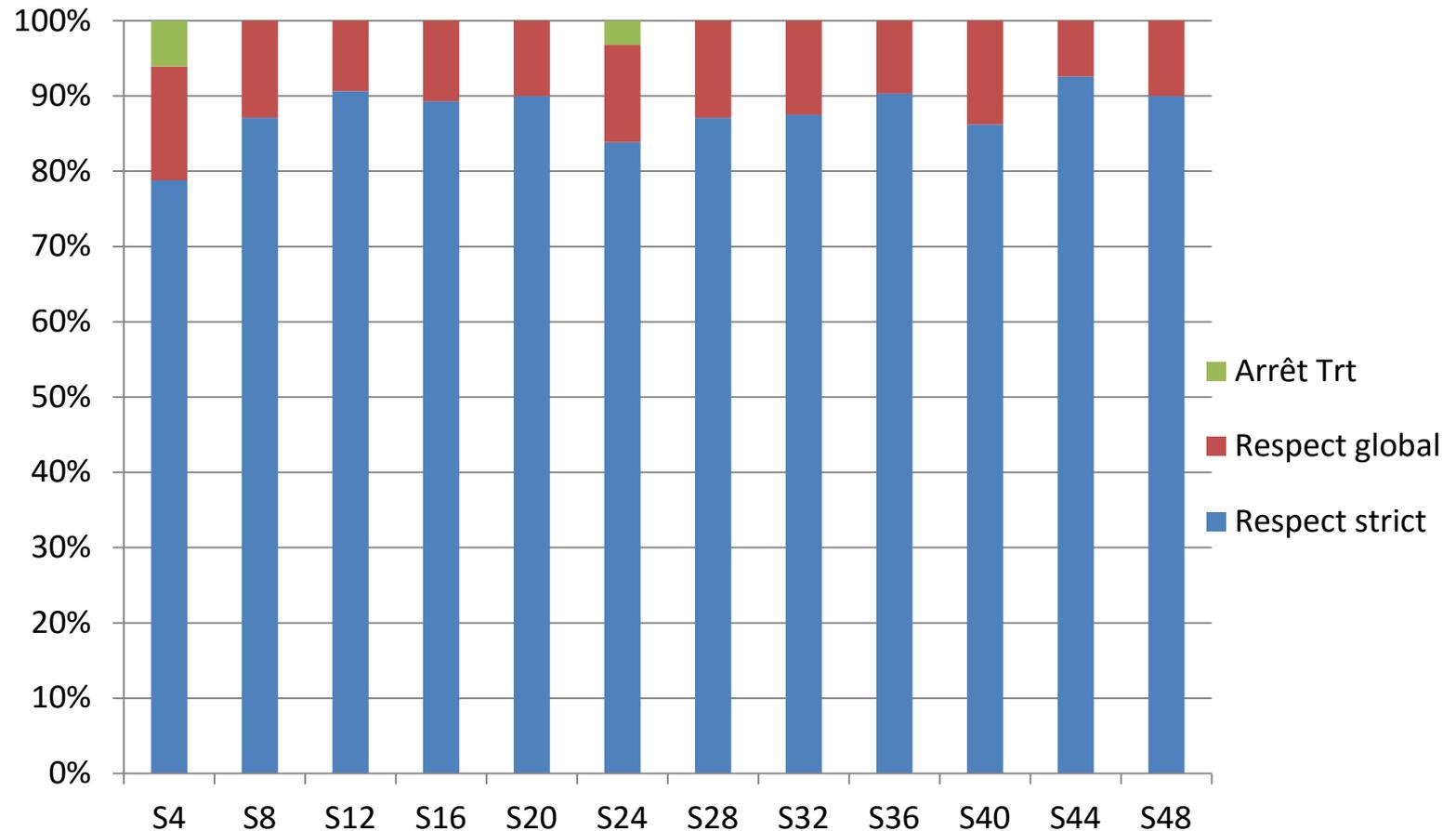
Noe Boost

Evènements indésirables	n
EI de grade 1	87
EI de grade 2	66
EI de grade 3	
Cliniques	2 (anxiété, alcoolisme)
Biologiques	2 (élévation CPK)
EI sévères	5
EI sévères rattachés aux produits de l'étude	0
Décès	0
Arrêt des produits de l'étude / EI	0
EI biologique de grade 4	0
EI inattendus	0
eDFG < 60 mL/min	0
Glycosurie > 1+	0
Proteinurie >1+	3 (++ : 2; ++++ : 1)

Observance

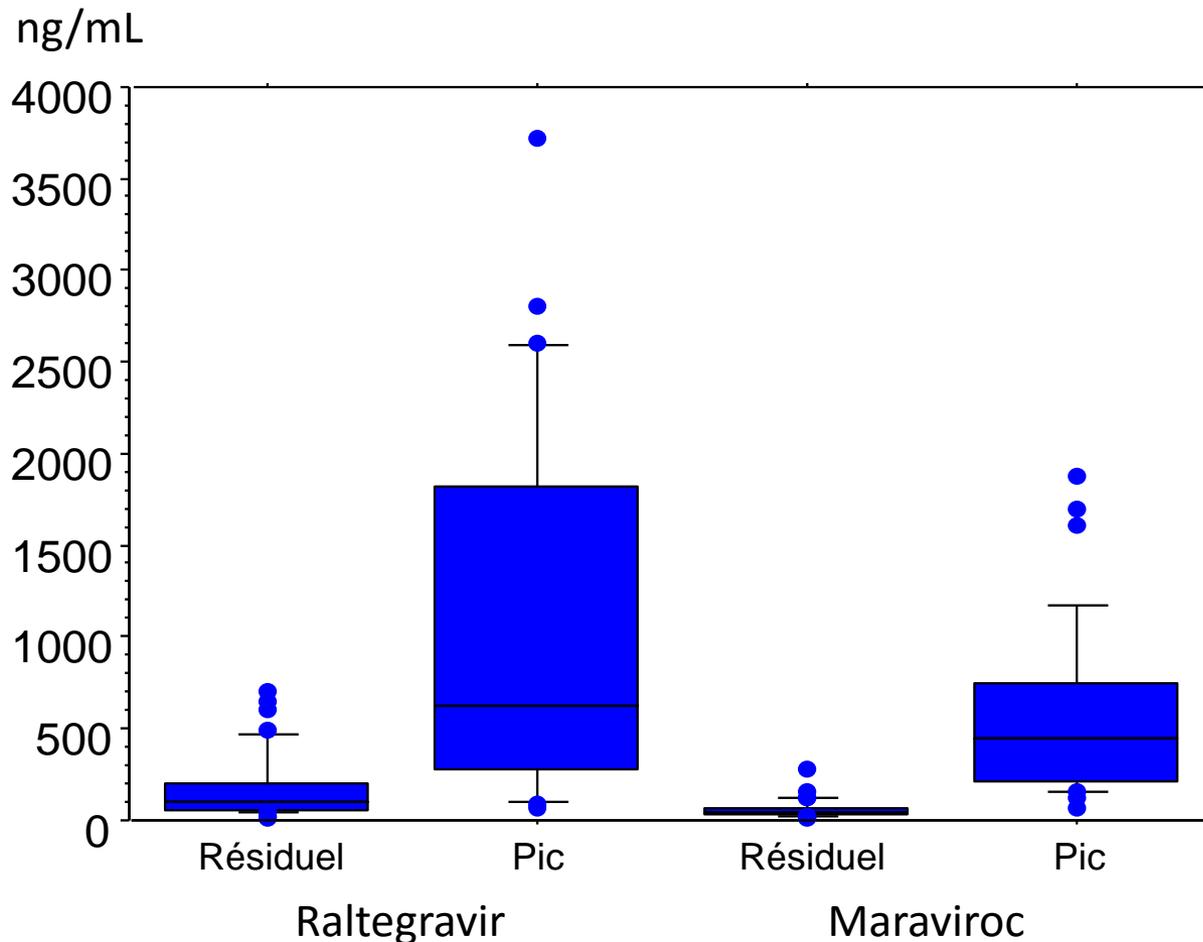


Respect du schéma de l'étude / dernier mois



Données PK (40 éch. / 21 pts.)

~~No Boost~~



Exposition satisfaisante Raltegravir : 92%

Exposition satisfaisante Maraviroc : 79%

Différences entre No Nuc No Boost et ROCnRAL

~~No Boost~~

	No Nuc No Boost	ROCnRAL
Traitement antirétroviral	Naïfs	Pré-traités
Nadir CD4 (médiane [IQR])	453 / mm ³ [369 - 550]	210 /mm ³ [150-276]
Durée d'antirétroviraux (années)	0	15 [13-19]
ARN-VIH pré-thérapeutique	4.3 log copies/mL [3.8 – 4.5]	Inconnu
Tropisme	Plasma	PBMCs

Conclusions

Noe Boost

- L'association Maraviroc-Raltegravir a permis de maintenir l'indétectabilité <50 copies/mL à 12 mois chez 88% des patients en ITT et chez 91% des patients per protocol
- L'association apparaît bien tolérée, sans émergence de toxicité particulière
- 1 patient en échec virologique à S20, 3 patients en échec entre S24 et S48
- Emergence de mutation de résistance sur l'intégrase chez 1 seul patient
- Pas de modification de tropisme
- Résultats très différents chez ces patients naïfs par rapports aux patients pré-traités enrôlés dans l'étude ROCnRAL

→ cette association ne peut être à ce jour recommandée chez l'ensemble des patients mais peut représenter une option intéressante chez des patients sélectionnés.

Remerciements



- Les patients
- Les centres participants et les investigateurs de l'étude :
 - CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand: C. Jacomet, F. Gourdon
 - Hôtel-Dieu, Nantes: C. Allavena, E. Billaud, B. Bonnet, S. Bouchez, C. Brunet, N. Feuillebois, H. Hue, O. Mounoury, F. Raffi, V. Reliquet
 - Centre Hospitalier de Cannes: N. Montagne, M. Vassallo
 - Hôpital Saint-Louis, Paris: S. Ferret, C. Gatey, J.M. Molina, P. Penot
 - Hôpital de l'Archet, Nice: J. Cottalorda-Dufayard, E. Cua, F. De Salvador-Guillouët, P. Dellamonica, J. Durant, S. Ferrando, I. Perbost
 - Hôpital Nord, Saint-Etienne: C. Cazorla, A. Frésard, C. Germain, C. Guglielminotti, F. Lucht
 - Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon: P. André, C. Chidiac, L. Cotte, F. Daoud, M.C. Gagnieu, C. Gledel, J. Koffi, C. Longuet, P. Miailhes, S. Pailhes, M.A. Trabaud.
- Laboratoires ViiV Healthcare et MSD France pour leur soutien financier

#BKVY : virological failure @ week 24

~~No Boost~~

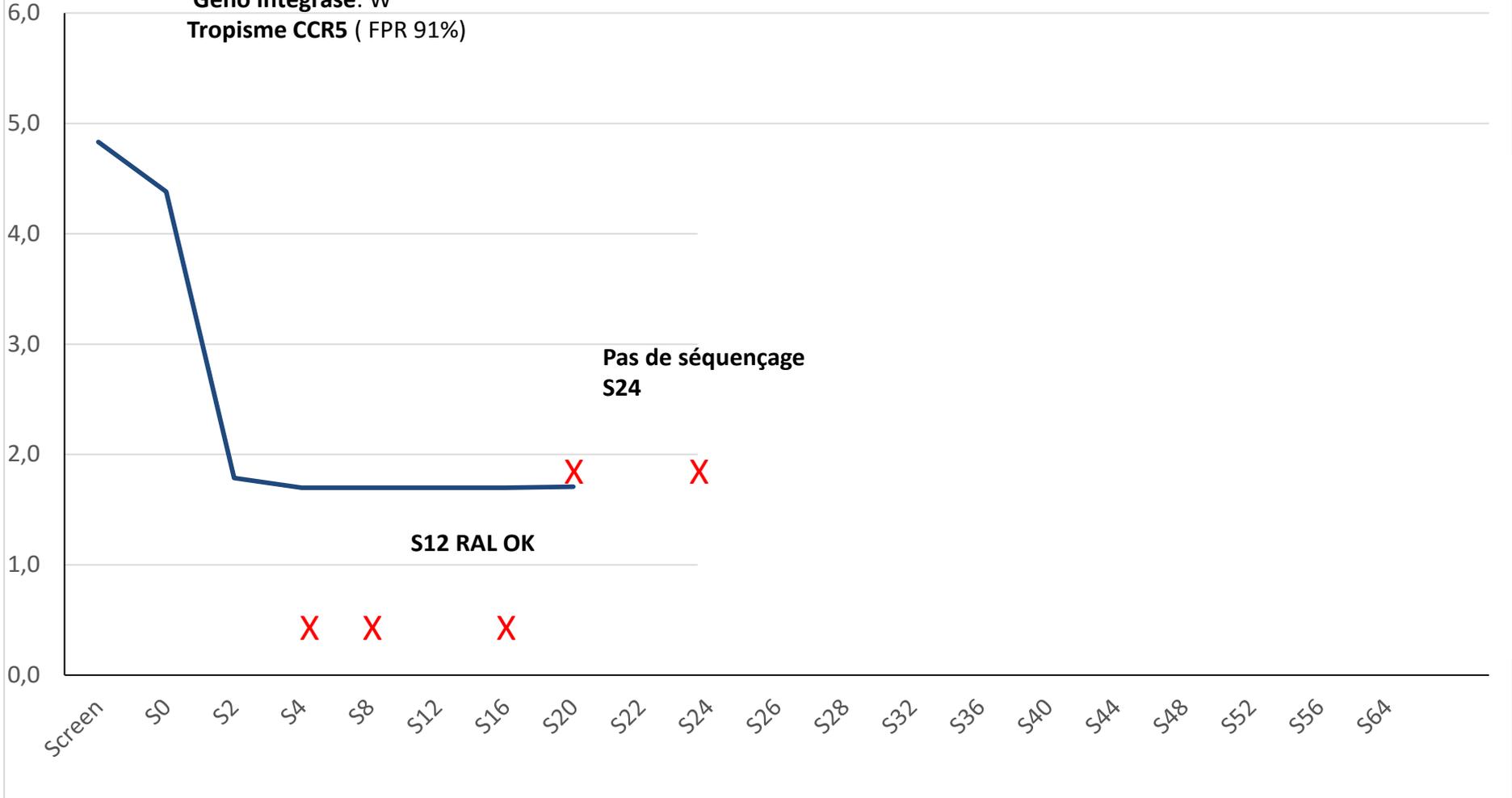
Sous-type B

Géno RT: M41L T215E H221R

Géno protéase: I62V, L63P, V77I

Géno intégrase: W

Tropisme CCR5 (FPR 91%)

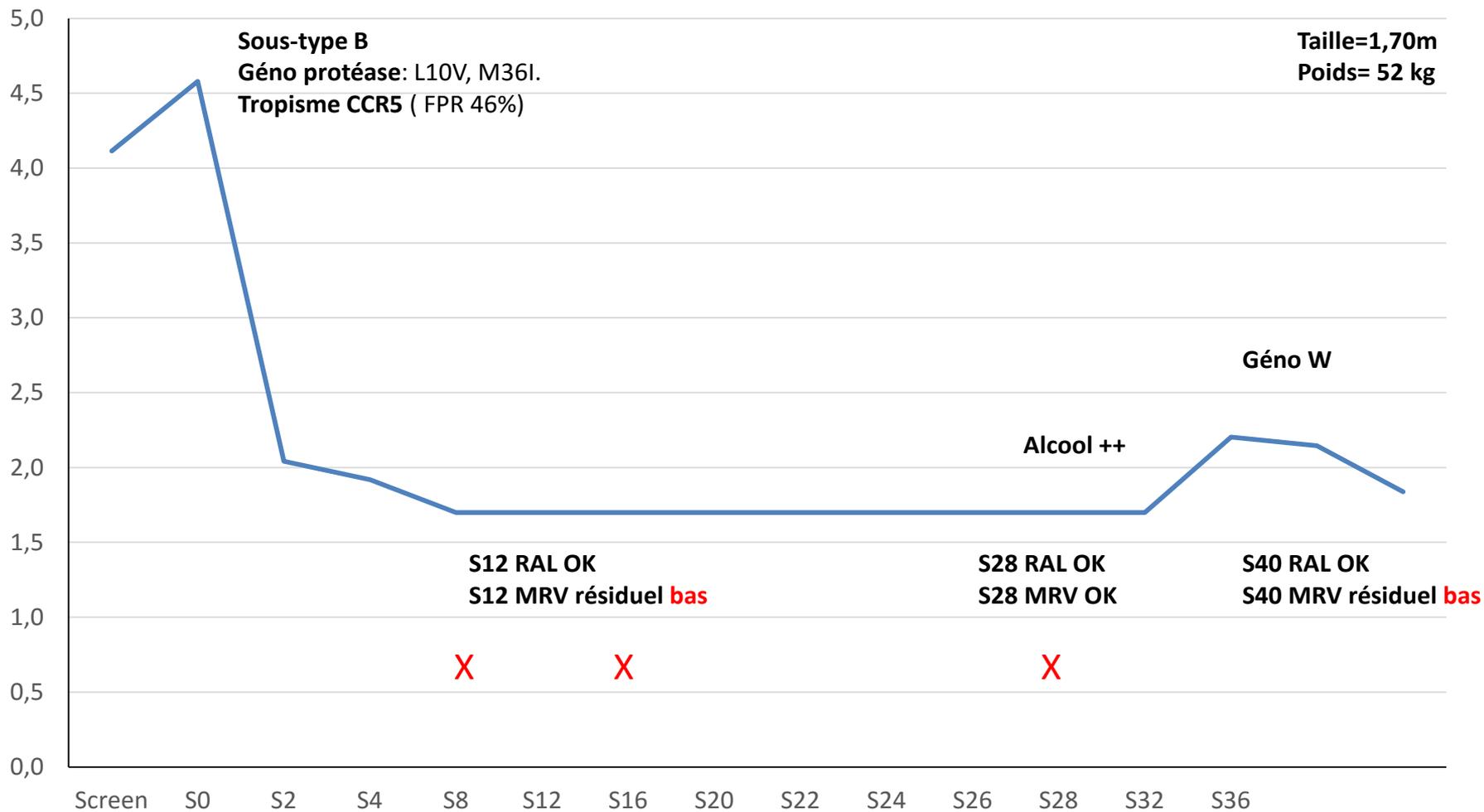


Observance suboptimale



#TBVH : virological failure @ week 36

~~No Boost~~

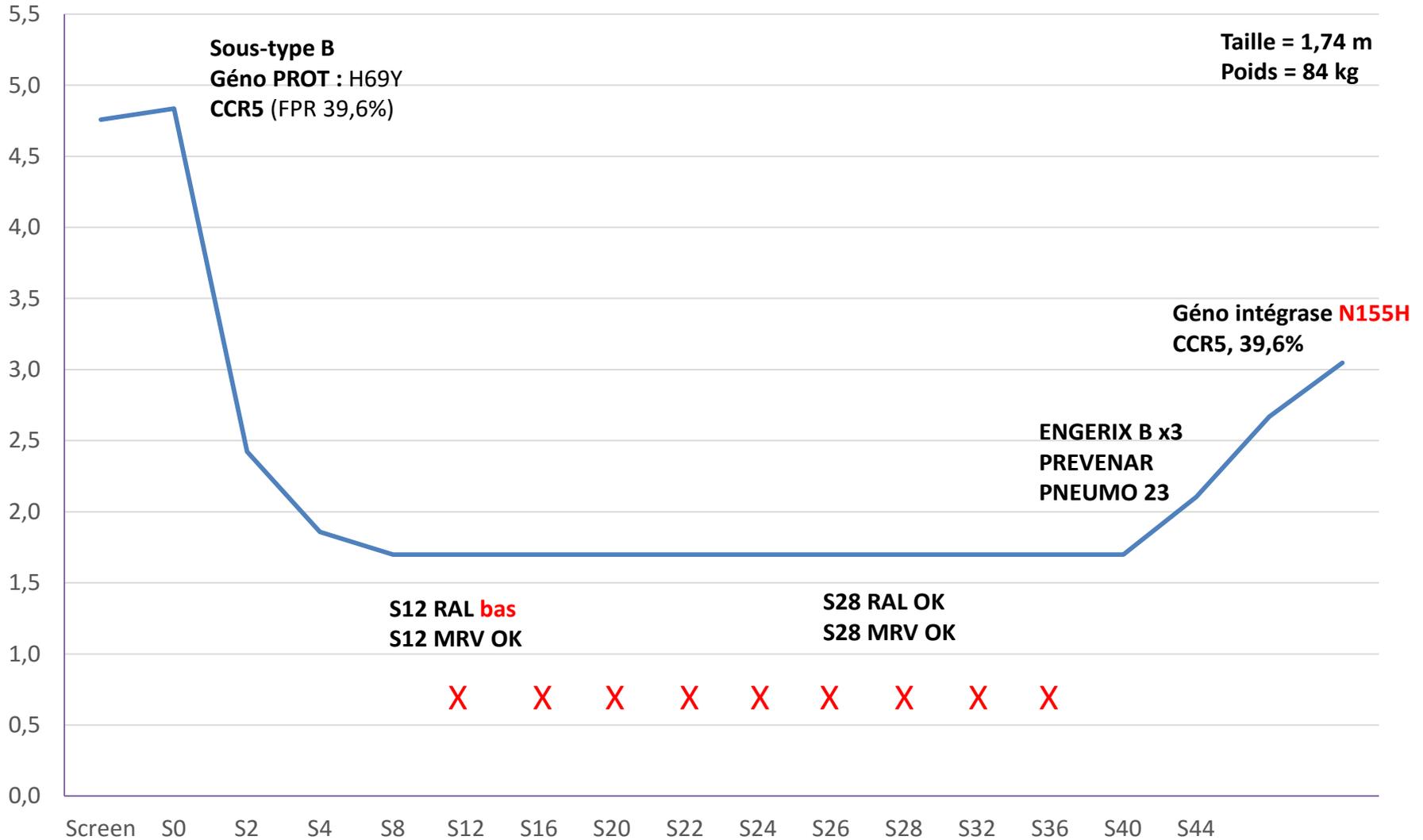


Observance suboptimale



#SCAX : virological failure @ week 44

~~Noe Boost~~

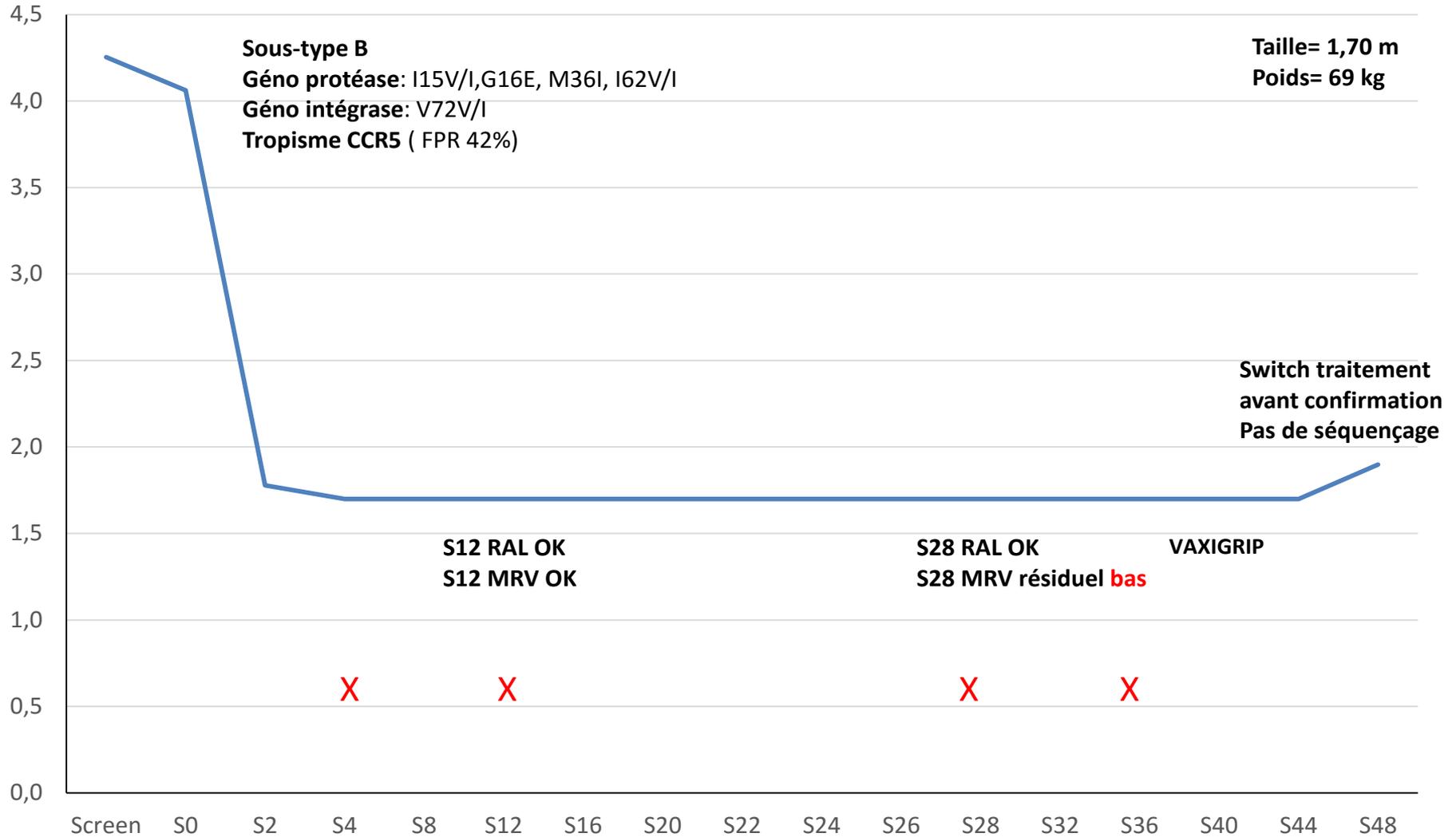


Observance suboptimale



#ZMNN : virological failure @ week 48

~~Noe Boost~~



Observance suboptimale

