

Résultats à 48 semaines de l'étude de phase 3 comparant elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir DF ("Quad") à atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF chez des sujets infectés par le VIH-1 naïfs de traitement

G. Pialoux¹, E. DeJesus², J K Rockstroh³, K. Henry⁴, J. Gathe⁵,
B. Kearney⁶, et l'équipe de l'étude 103

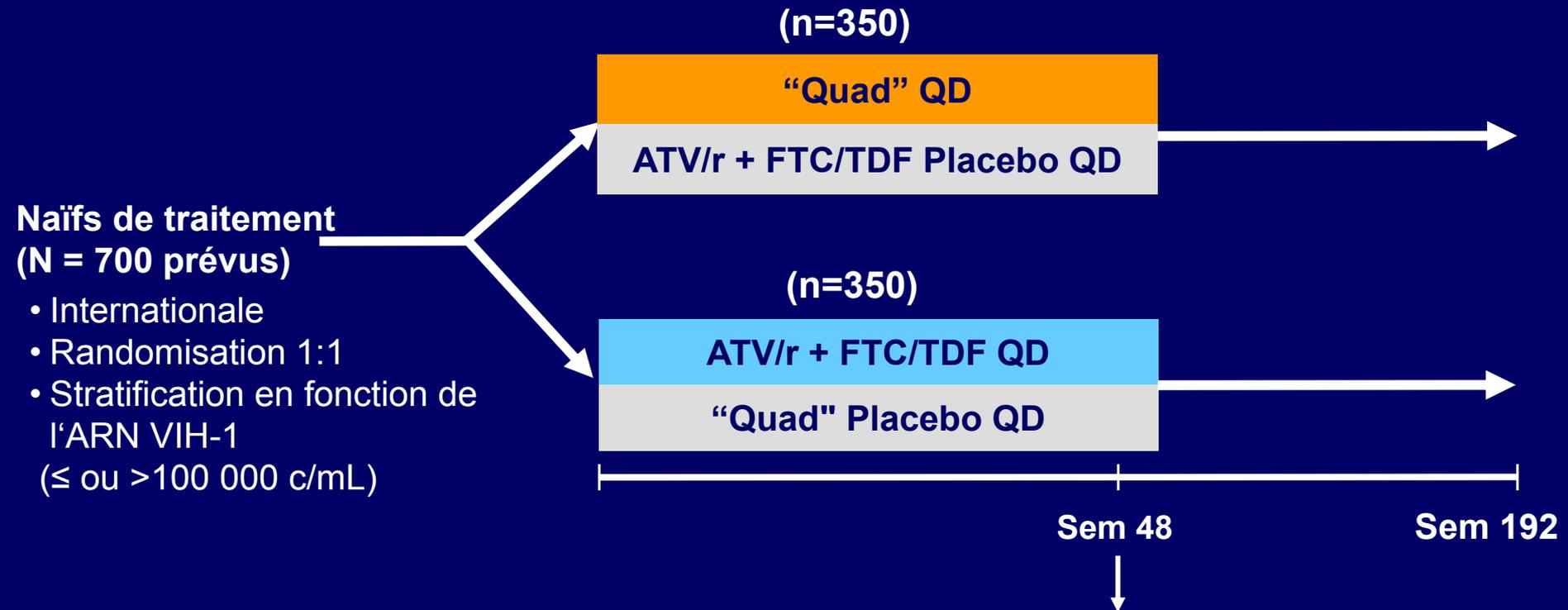
¹Hopital Tenon, Paris, ²Orlando Immunology Center, US; ³Université de Bonn, Allemagne;
⁴Hennepin County Medical Center, Minneapolis, US; ⁵Therapeutic Concepts P.A., Houston, US;
⁶Gilead Sciences, Foster City, US

13e Journées Nationales d'Infectiologie

13-15 Juin 2012

Tours, France

Schéma de l'étude



Critère principal : proportion de patients avec ARN VIH-1 < 50 c/mL à S48

- Analyse snapshot FDA, **marge de non-infériorité de 12%**
- ARN VIH-1 : Amplicor HIV-1 Monitor Test, version 1.5

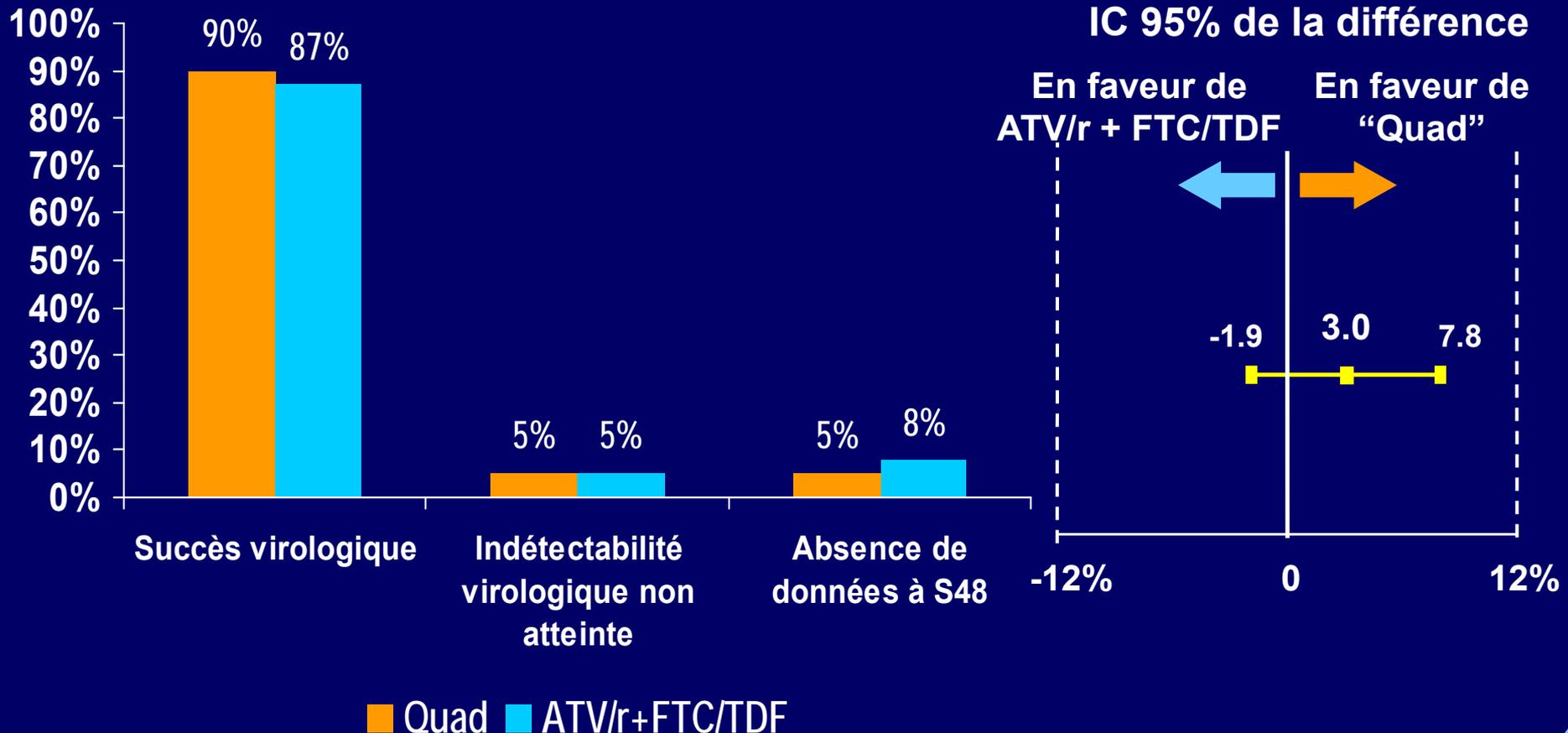
Étude menée en parallèle de l'étude **236-0102** comparant "Quad" à EFV/FTC/TDF₂

Caractéristiques à l'inclusion

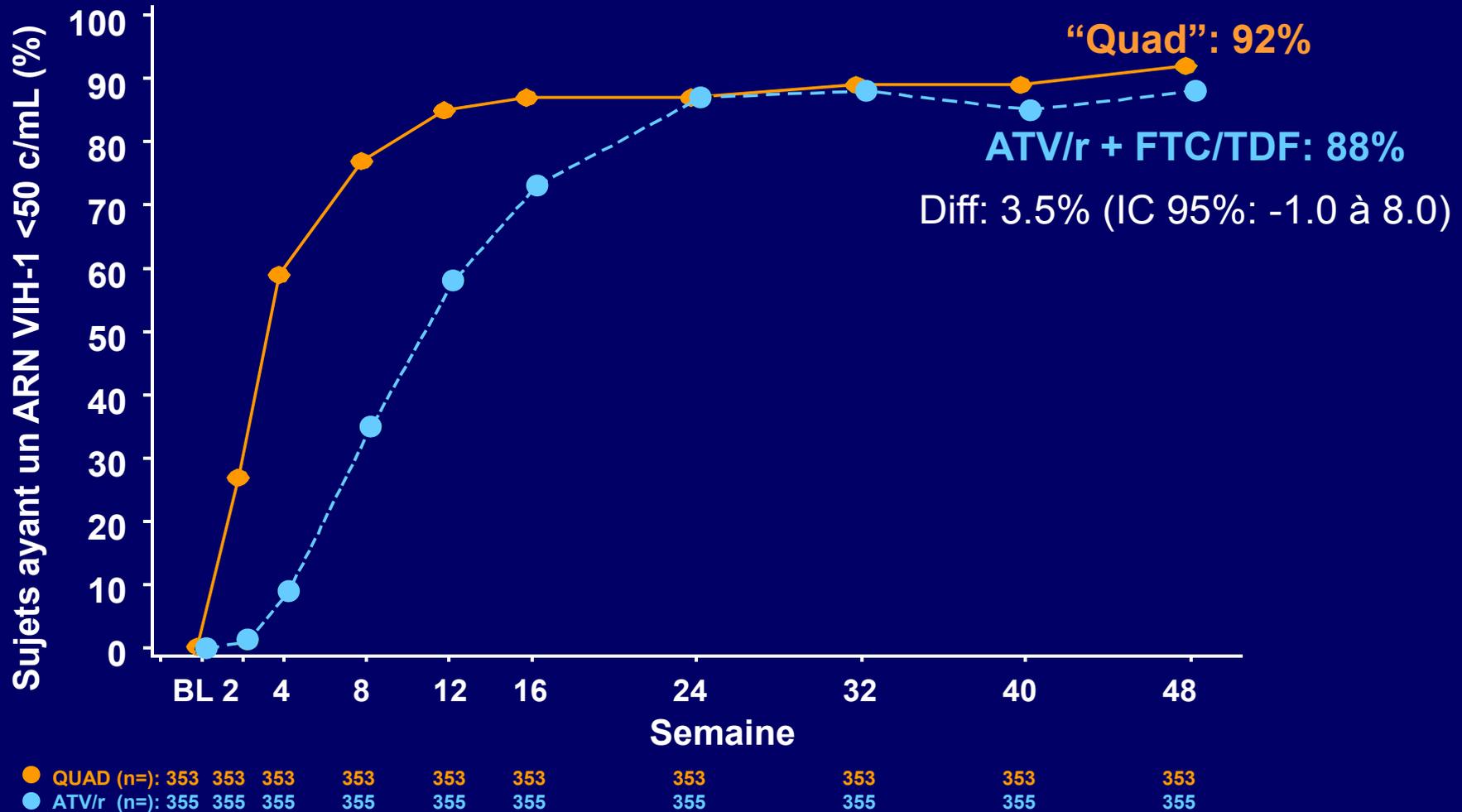
Paramètres	"Quad" (n=353)	ATV/r + FTC/TDF (n=355)
Age (années), moyenne	38	39
Hommes	92%	89%
Caucasiens	29%	22%
Noirs ou origine Africaine	20%	13%
Infection VIH asymptomatique	81%	83%
Infection VHB - VHC	1% – 5%	2% – 3%
ARN VIH-1 (log ₁₀ c/mL), médiane	4.88	4.86
ARN VIH-1 > 100 000 c/mL	43%	40%
Taux de CD4 (/mm ³), moyenne	364	375
< 200	15%	11%
201 à ≤ 350	35%	35%
351 à ≤ 500	35%	34%
> 500	16%	20%

Critère principal : ARN VIH-1 < 50 c/mL

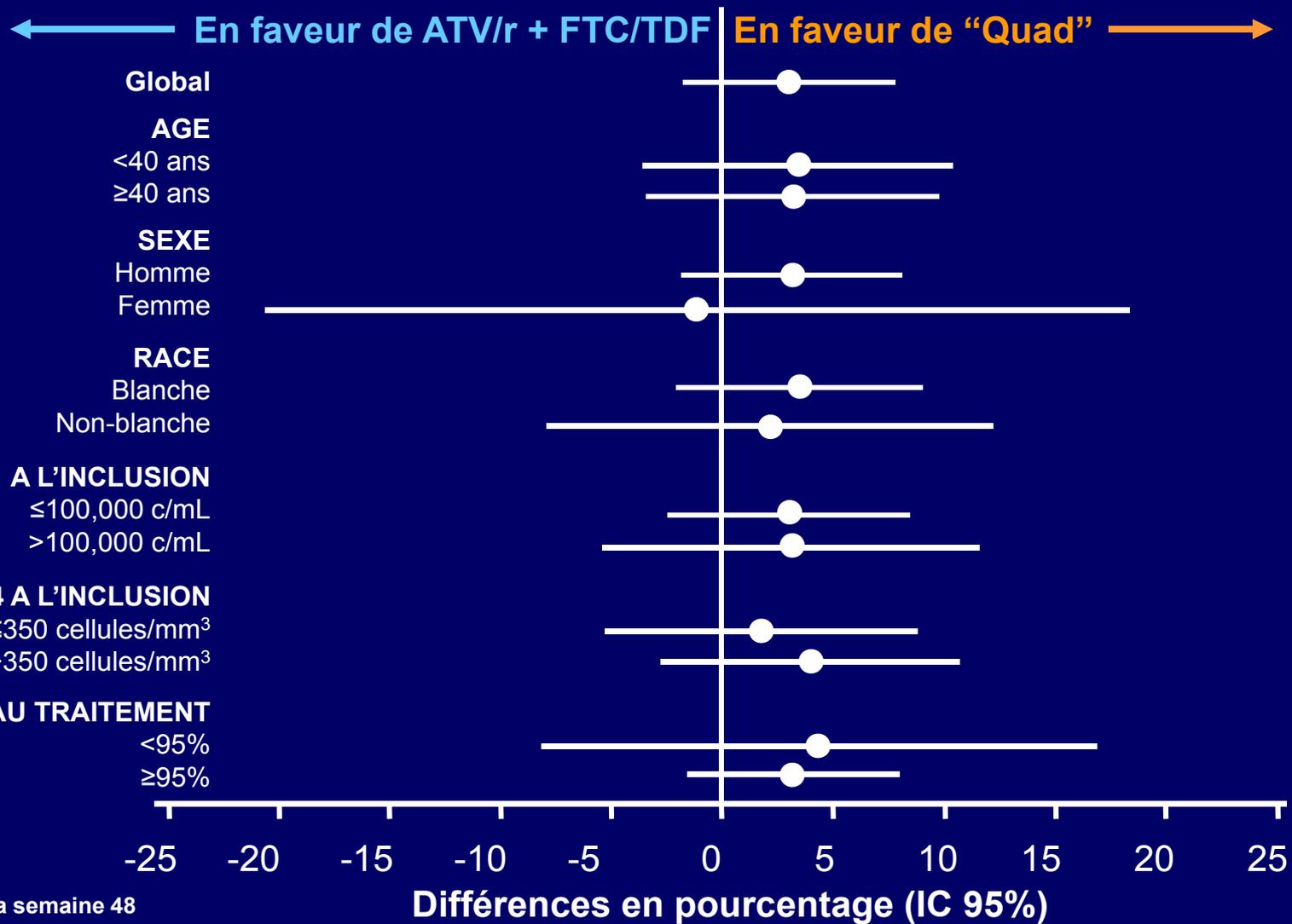
“Quad” est non-inférieur à ATV/r + FTC/TDF à la semaine 48 (ITT/TLVOR)



ARN VIH-1 < 50 c/mL jusqu'à la semaine 48 (Missing=Failure)

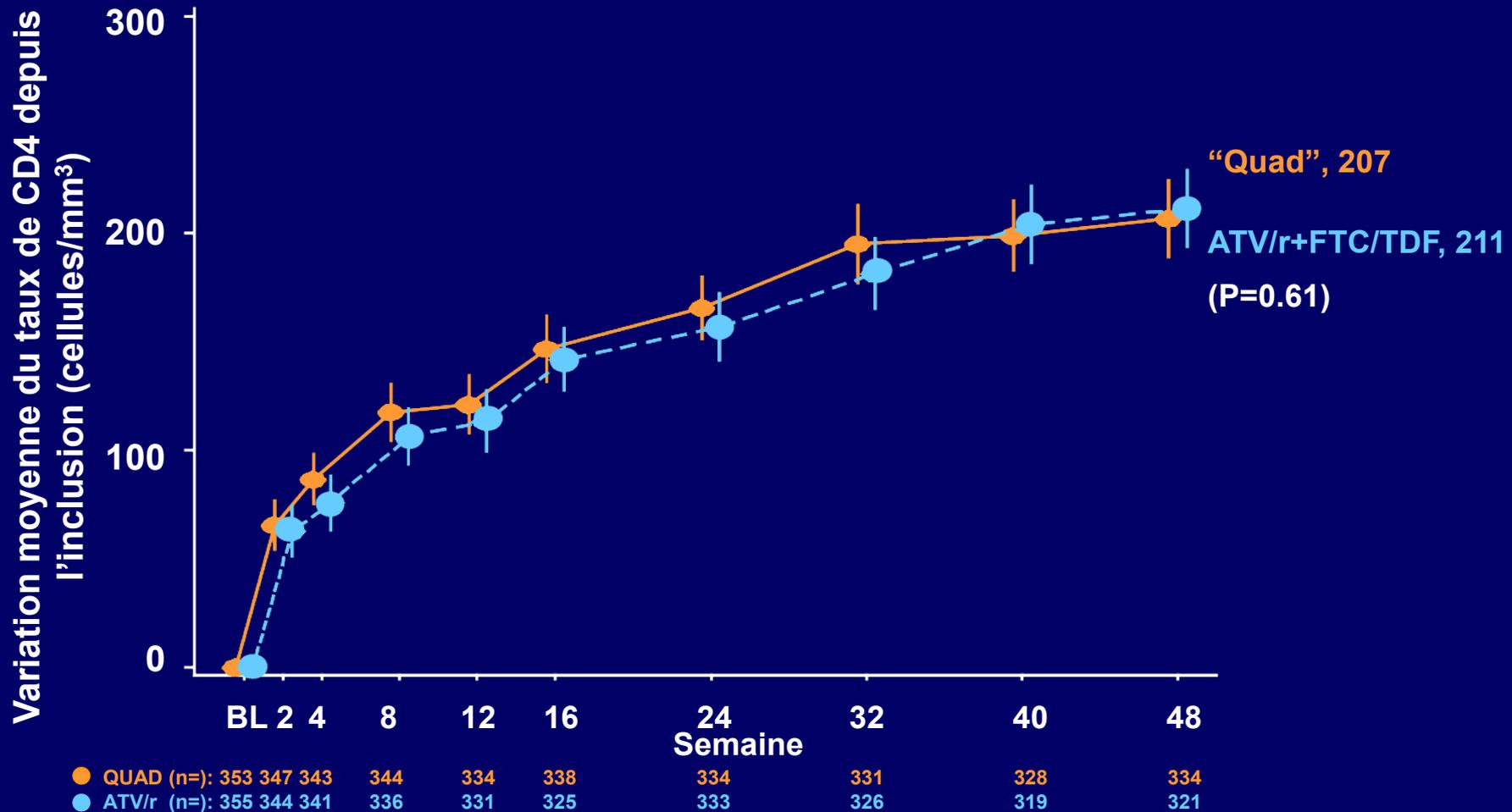


Succès virologique¹ par sous-groupes



¹snapshot FDA à la semaine 48

Variation moyenne du taux de CD4 depuis l'inclusion (cellules/mm³)



Résistance aux inhibiteurs d'intégrase, IP et INTI à 48 semaines

	“Quad” (n=353)	ATV/r + FTC/TDF (n=355)
Sujets ayant fait l'objet d'analyse de résistance^a, n (%)	12 (3)	8 (2)
Sujets présentant une résistance aux ARV, n (%)	5 (1)	0
Toute résistance majeure aux inhibiteurs d'intégrase, n	4	-
E92Q	1	-
T66I	1	-
Q148R	2	-
N155H	2	-
Toute résistance majeure aux IP, n	-	0
Toute résistance majeure aux INTI, n	4	0
M184V/I	4	
K65R	1	

a. Sujets ayant présenté une réponse virologique suboptimale (ARN VIH-1 ≥ 50 c/mL à deux visites consécutives et diminution $< 1 \log_{10}$ par rapport à l'inclusion à la semaine 8), ou un rebond virologique (ARN VIH-1 ≥ 400 c/mL à deux visites consécutives après avoir atteint un ARN VIH-1 < 50 , ou augmentation $> 1 \log_{10}$ par rapport au nadir), ou ayant un ARN VIH-1 ≥ 400 c/mL à la dernière visite.

Résumé des effets indésirables (EIs)

	“Quad” (n=353)	ATV/r + FTC/TDF (n=355)
EI de Grade 3 ou 4	13%	14%
EI lié au traitement	45%	57%
EIG	7%	9%
EIG lié au traitement	1%	1%
EI conduisant à l’arrêt du traitement à l’étude	4%	5%
Décès, (n)	0	1% (3)^a

^aParmi les causes de décès : choc septique, pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, et arrêt cardio-respiratoire après overdose de drogues récréatives

Effets indésirables fréquemment retrouvés (tous grades)

Effets indésirables ^a	“Quad” (n=353)	ATV/r + FTC/TDF (n=355)
Diarrhées	22%	27%
Nausées	20%	19%
Infection respiratoire haute	15%	16%
Céphalées	15%	12%
Asthénie	14%	13%
Ictère conjonctival	1%	14%

^a > 10% dans chaque groupe de traitement

Effets indésirables fréquemment retrouvés conduisant à l'arrêt du traitement

Effets indésirables ^{a,b}	“Quad” (n=353)	ATV/r + FTC/TDF (n=355)
Global	4%	5%
Diarrhées	1%	<1%
Fièvre	1%	0%
Nausées	<1%	1%
Vomissements	<1%	1%
Asthénie	<1%	1%
Ictère conjonctival	0%	1%
Ictère cutané	0%	1%
Vertiges	0%	1%
Eruption cutanée	0%	1%

^aAu moins 2 sujets dans chaque groupe de traitement

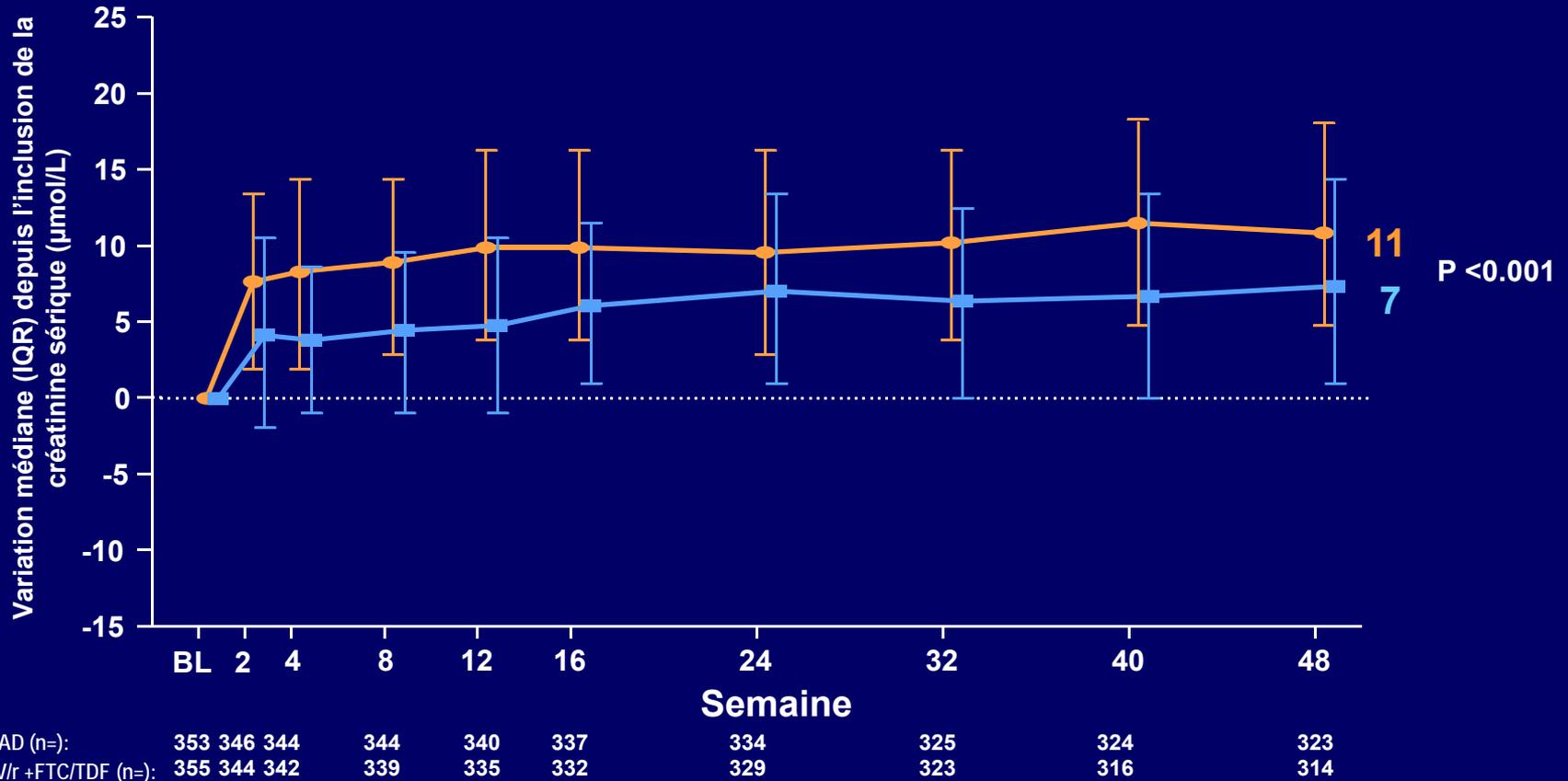
^bUn sujet dans chaque groupe a arrêté le traitement pour effet indésirable rénal ; un sujet dans le groupe “Quad” pour élévation de la créatininémie, un sujet dans le groupe ATV/r+FTC/TDF pour néphropathie toxique

Anomalies biologiques de Grade 3 et 4

Anomalies biologiques de Grade 3 ou 4 ^a	“Quad” (n=353)	ATV/r + FTC/TDF (n=355)
Créatine Kinase	6%	7%
Hématurie	4%	2%
ASAT	2%	3%
Amylase	2%	3%
ALAT	2%	2%
Hyperbilirubinémie	1%	58%

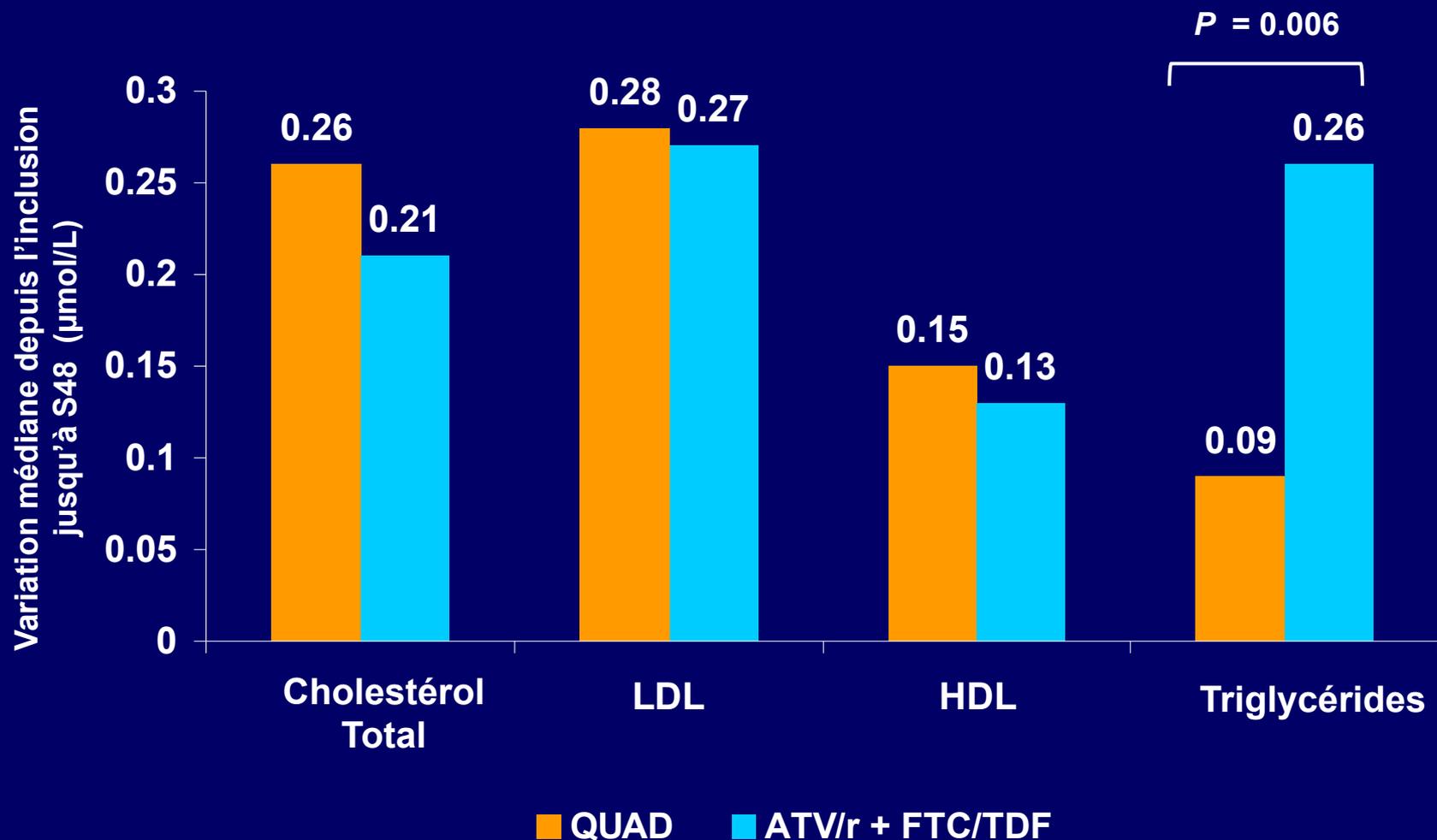
^aAu moins 2% dans chaque groupe de traitement

Variation de la créatinine sérique depuis l'inclusion



- Augmentation de la créatinine concordante avec l'inhibition par RTV & COBI de MATE-1 impliqué dans la sécrétion de créatinine¹

Variation des paramètres lipidiques à jeûn entre l'inclusion et la semaine 48



Conclusions

- **Résultats d'efficacité élevés et comparables entre “Quad” et ATV/r + FTC/TDF**
 - Efficacité élevée, durable et constante pour tous les critères
 - Taux élevés d'indéfectabilité virologique dans tous les sous-groupes, y compris ceux avec un ARN VIH-1 > 100,000 c/mL à l'inclusion
- **“Quad” est bien toléré**
 - Taux faibles et comparables d'arrêts de traitement
 - Élévation des triglycérides moindre avec “Quad”
 - Elevation de la créatinine initiale modérée : impact ?
 - La fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable rénal a été de 0.3% avec ATV/r + FTC/TDF et 0.3% avec “Quad”

Investigateurs de l'étude 236-0103

AUSTRALIE

Baker, David
Bloch, Mark
Cooper, David
Elliott, Julian
Finlayson, Robert
Moore, Richard
Schmidt, Tina
Smith, Don

AUTRICHE

Haas, Bernhard
Rieger, Armin
Vetter, Norbert

BELGIQUE

Clumeck, Nathan
Goffard, Jean-Ch
Vandekerckhove, Linos

CANADA

Chang, Benny
Gill, M. John
Kasper, Ken
Laplante, Francois
Murphy, Daniel
Rachlis, Anita
Walmsley, Sharon

DANEMARK

Gerstoff, Jan

FRANCE

Cotte, Laurent
Durant, Jacques
Girard, P.-M
Katlama, Christine
Molina, J-M
Raffi, Francois
Reynes, Jacques
Slama, Laurence
Verdon, Renaud
Yazdanpanah, Yazdan
Yeni, Patrick

ALLEMAGNE

Faetkenheuer, Gerd
Jaeger, Hans
Lutz, Thomas
Mauss, Stefan
Rockstroh, Juergen
Stellbrink, H.J.
Stephan, Christoph
Van-Lunzen, Jan

ITALIE

Antinori, Andrea
Di-Perri, Giovanni
Lazzarin, Adriano

MEXIQUE

Andrade-Villanueva, Jaime

PAYS-BAS

Brinkman, Kees
Rijnders, Bart

PORTUGAL

Marques, Rui
Serrao, Rosario

SUEDE

Blaxhult, Anders

SUISSE

Cavassini, Matthias

THAILANDE

Anekthananon, Thanomsak
Sungkanuparph, Somnuek

ROYAUME UNI

Fisher, Martin
Gazzard, Brian
Orkin, Chloe
Reeves, Iain
Wilkins, Edmund
Winston, Alan

ETATS-UNIS

Akil, Bisher
Albrecht, Helmut
Barrett, Tom
Bellos, Nicholas
Benson, Paul
Bolan, Robert
Brar, Indira
Bredeek, Fritz
Burack, Jeff
Cimoch, Paul
Condoluci, David
Cook, Paul
Corales, Roberto
Creticos, Cathy
Crofoot, Gordon
Cruickshank, Frederick
DeJesus, Edwin
Edelstein, Howard
Elion, Richard
File, Thomas
Fish, Doug
Flamm, Jason
Follansbee, Stephen
Garcia, Fernando
Gathe, Joseph
Greiger-Zanlungo, Paola
Grossberg, Robert
Hardy, David
Henry, Keith
Horton, James
Huhn, Gregory
Jefferson, Thomas
Khanlou, Homayoon
Kinder, Clifford
Klein, Daniel
Kozal, Michael
LaMarca, Anthony
Lichtenstein, Kenneth
Lucasti, Chris
Martorell, Claudia
Mayer, Cynthia
McDonald, Cheryl
McGowan, Joseph
McKellar, Mehri
McLeod, Gavin
Mildvan, Donna
Mills, Anthony
Morales-Ramirez, Javier
Mounzer, Karam
Nahass, Ronald
Paez, Armando
Palmieri, Philip
Parks, David
Pierone, Gerald
Pollard, Richard
Prelutsky, David
Ramgopal, Moti
Rashbaum, Bruce
Ravishankar, Jayashree
Rawlings, Keith

Richmond, Gary
Robbins, William
Roberts, Afsoon
Rodriguez, Jorge
Ruane, Peter
Saavedra, Sonia
Schneider, Stefan
Schrader, Shannon
Scribner, Anita
Sension, Michael
Shalit, Peter
Shamblaw, David
Shikuma, Cecilia
Slim, Jihad
Sokol-Anderson, Marcia
Squires, Kathleen
Stephens, Jeffrey
Thompson, Melanie
Towner, William
Vanig, Thanos
Ward, Douglas
Wheeler, David
Wilkin, Aimee
Wills, Todd
Wohlfelder, Michael
Yangco, Bienvenido
Young, Benjamin
Zolopa, Andrew
Zurawski, Christine