

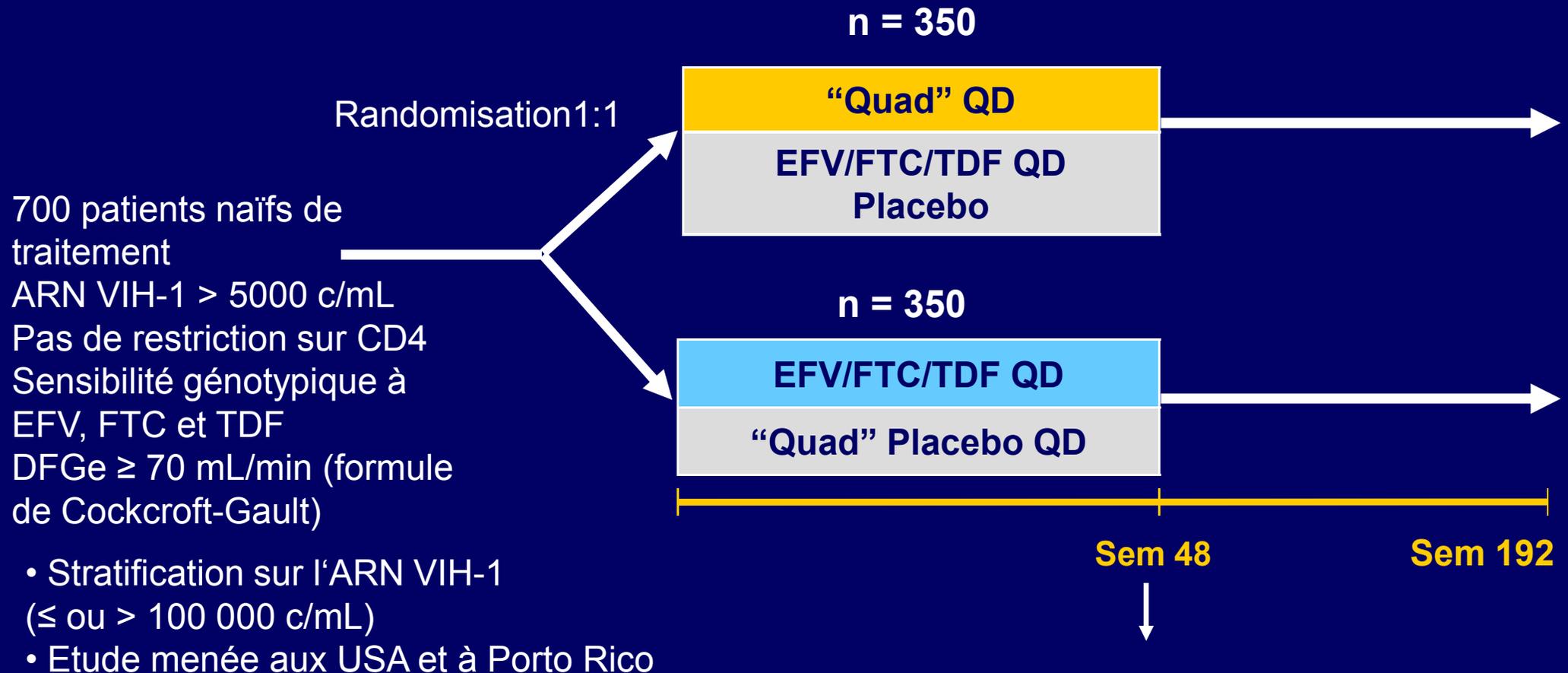
**Non-infériorité
d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir DF
(«Quad») vs efavirenz/emtricitabine/ténofovir DF
et profil de tolérance favorable chez des sujets
infectés par le VIH-1 naïfs de traitement**

**C. Rabian¹, P. Sax², E. DeJesus³, A. Mills⁴, A. Zolopa⁵, A. Cheng⁶,
et l'équipe de l'étude 102**

¹Gilead Sciences, Boulogne-Billancourt, France, ²Brigham and Women's Hospital, Boston, US;
³Orlando Immunology Center, US; ⁴Anthony Mills MD, Inc., Los Angeles, US; ⁵Stanford
University, Palo Alto, 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 sujets avec ARN VIH-1 < 50 copies/mL à S48

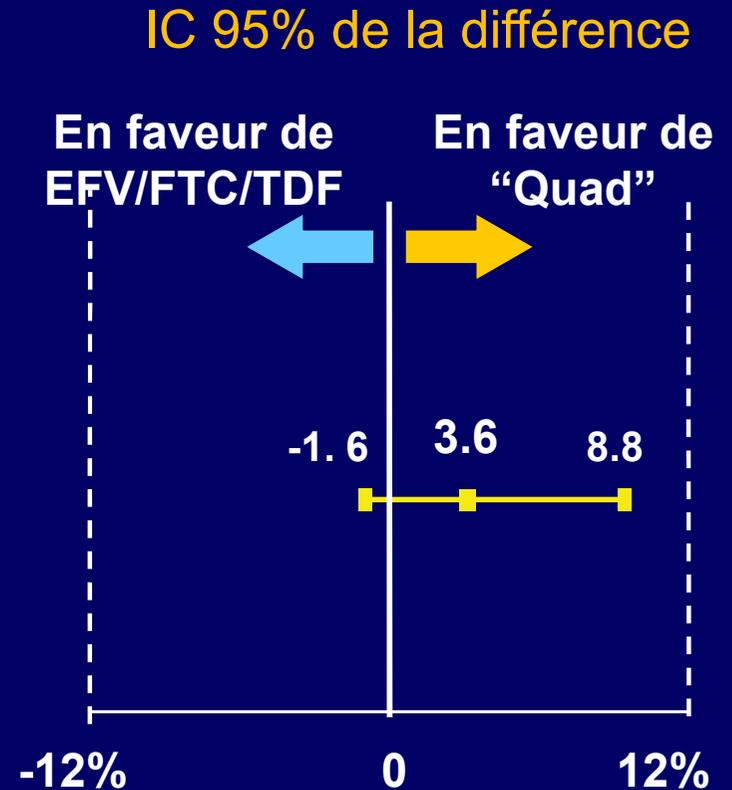
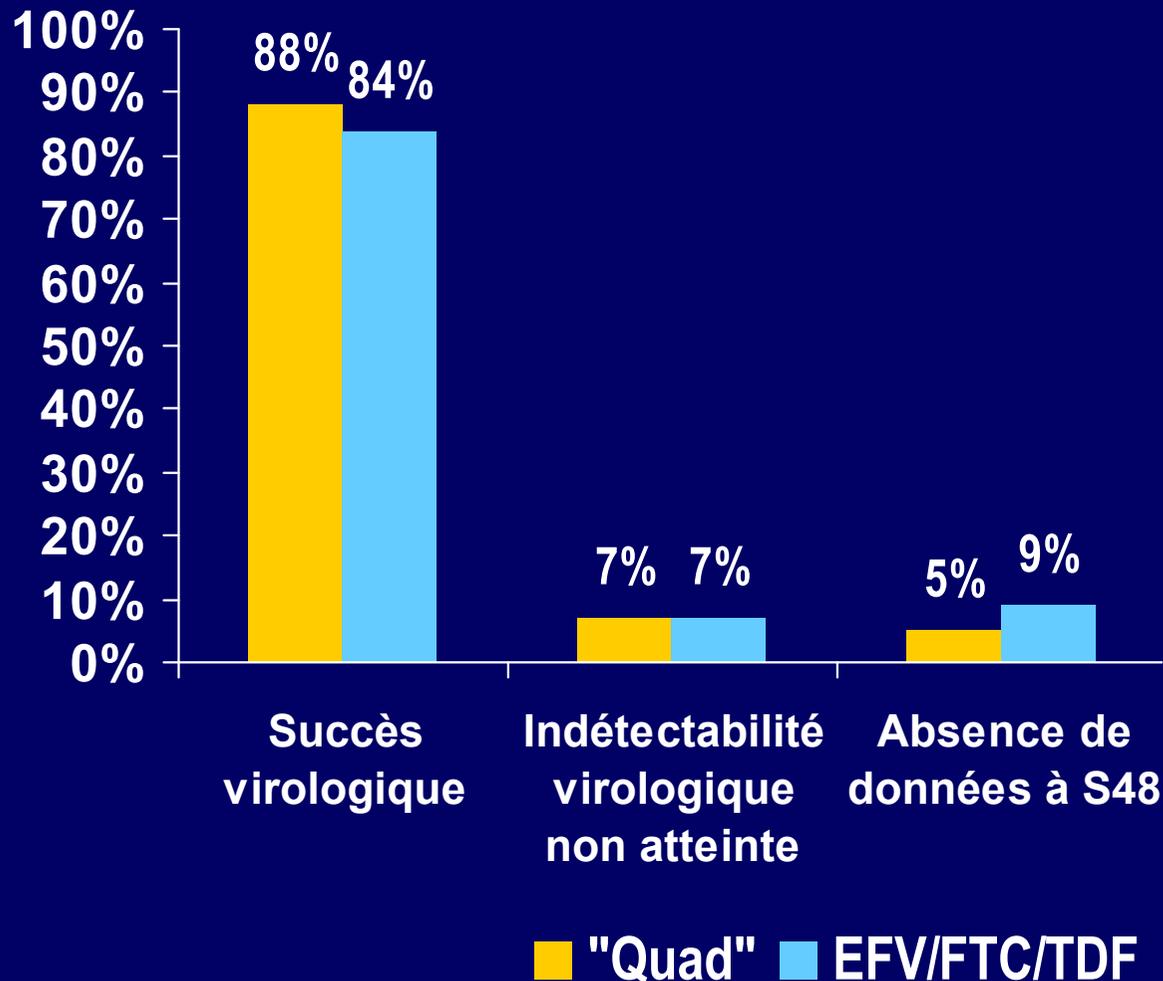
- Analyse snapshot de la FDA (ITT), marge de non-infériorité de 12%
- ARN VIH-1 : Amplicor HIV-1 Monitor Test, version 1.5

Caractéristiques à l'inclusion

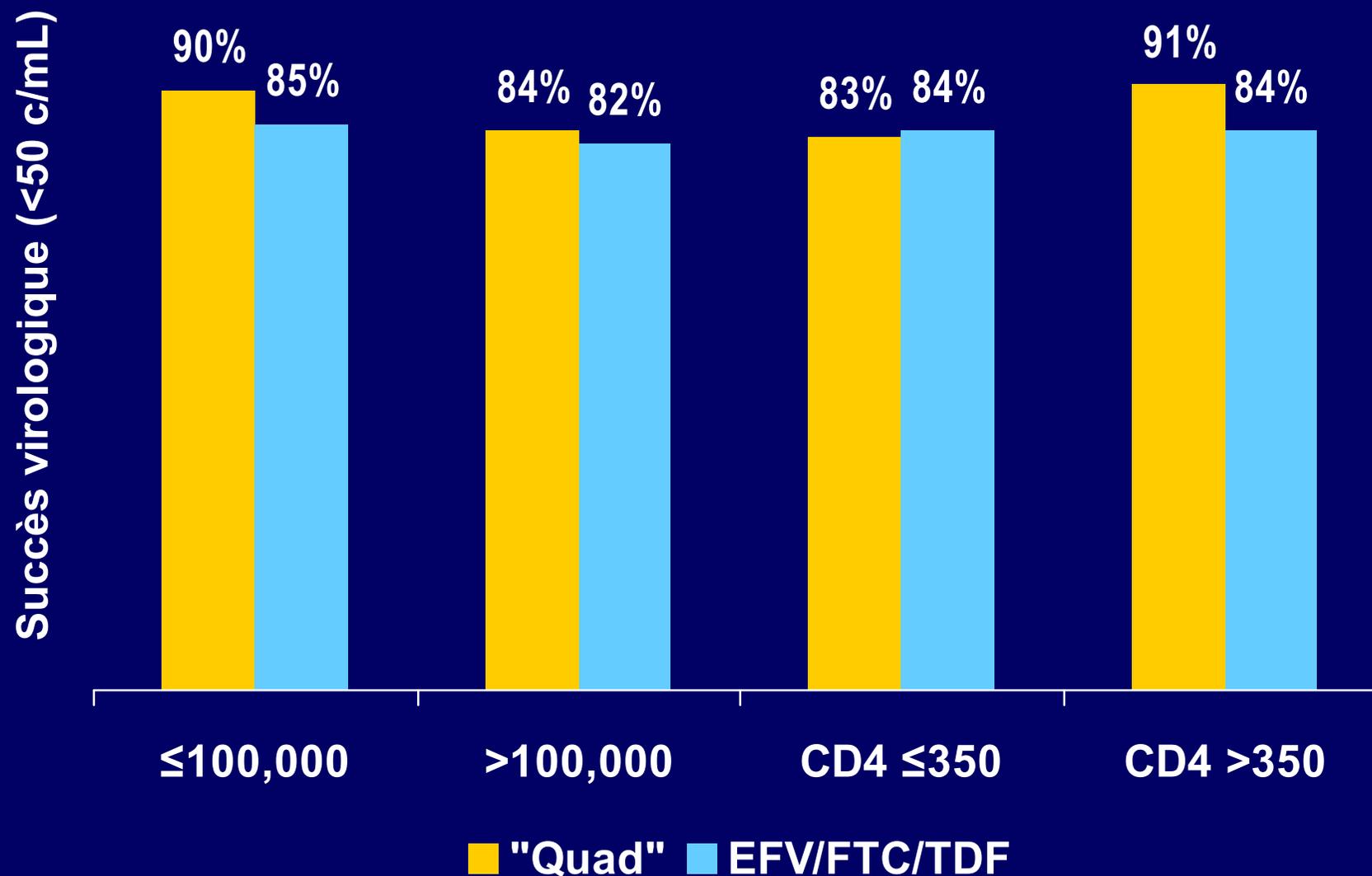
Caractéristiques	"Quad" (n=348)	EFV/FTC/TDF (n=352)
Age (années), moyenne	38	38
Hommes (%)	88%	90%
Non-caucasiens (%)	39%	36%
Noirs ou origine africaine (%)	31%	26%
Infection VIH asymptomatique (%)	83%	84%
Infection VHB – VHC (%)	1% - 5%	3% - 4%
ARN VIH-1 (log ₁₀ copies/mL), médiane	4.75	4.78
> 100 000 copies/mL (%)	34%	33%
Taux de CD4 (cellules/mm ³), moyenne	391	382
≤ 200 cellules/mm ³	12%	14%
200 à ≤ 350	32%	27%
351 à ≤ 500	32%	39%
> 500	23%	20%

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

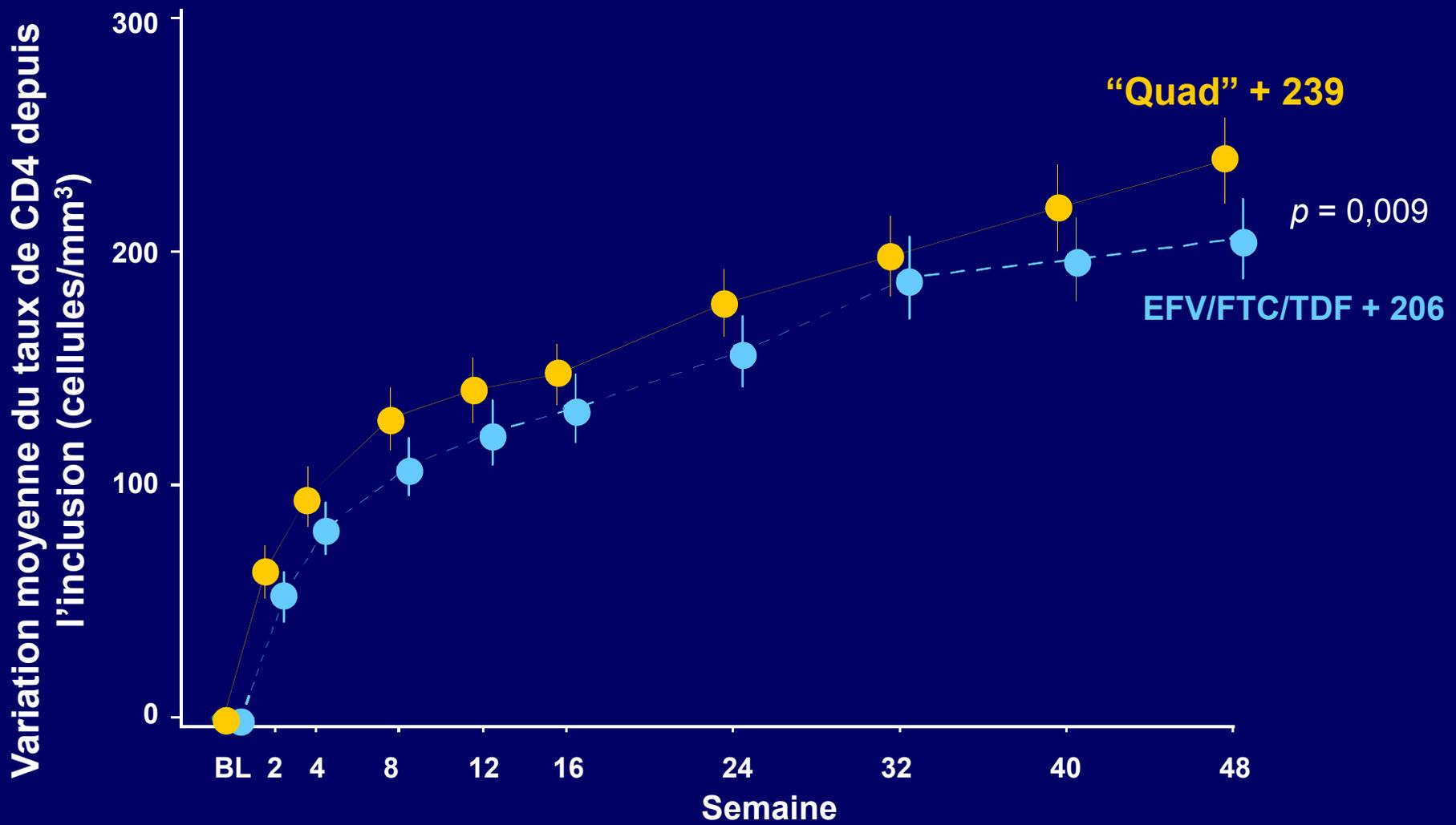
“Quad” est non-inférieur à EFV/FTC/TDF à la semaine 48



Effacité par sous-groupes d'ARN VIH-1 et de CD4 à l'inclusion



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



● Quad (n=):	348	340	343	342	337	335	326	323	325	325
● EFV/FTC/TDF (n=):	352	339	344	339	333	325	322	317	314	315

^aAnova valeur de p

Résistance aux inhibiteurs d'intégrase, INTIs et INNTIs à 48 semaines

	“Quad” (n=348)	EFV/FTC/TDF (n=352)
Sujets ayant fait l’objet d’analyse de résistance*, n (%)	14 (4)	17 (5)
Sujets présentant une résistance aux ARV, n (%)	8 (2)	8 (2)
Toute résistance majeure aux inhibiteurs d’intégrase, n	7	
E92Q	7	
T66I	1	
Q148R	1	
N155H	1	
Toute résistance majeure aux INNTIs, n		8
K103N		7
V108I		2
Y188Y/F/H/L		1
G190A		1
Toute résistance majeure aux INTIs, n	8	2
M184V/I	8	2
K65R	3	2

* 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.

Effets indésirables cliniques fréquemment retrouvés (tous grades)

	Quad (n=348)	EFV/FTC/TDF (n=352)
Effets indésirables liés au traitement retrouvés chez ≥ 10% des patients (%)		
Diarrhées	23%	19%
Nausées*	21%	14%
Rêves anormaux ^	15%	27%
Infection respiratoire haute	14%	11%
Céphalées	14%	9%
Asthénie	12%	13%
Insomnie*	9%	14%
Dépression	9%	11%
Vertiges ^	7%	24%
Eruption cutanée #	6%	12%

* p < 0.05

^ p < 0.001

p = 0.009

Anomalies biologiques de Grade 3 et 4

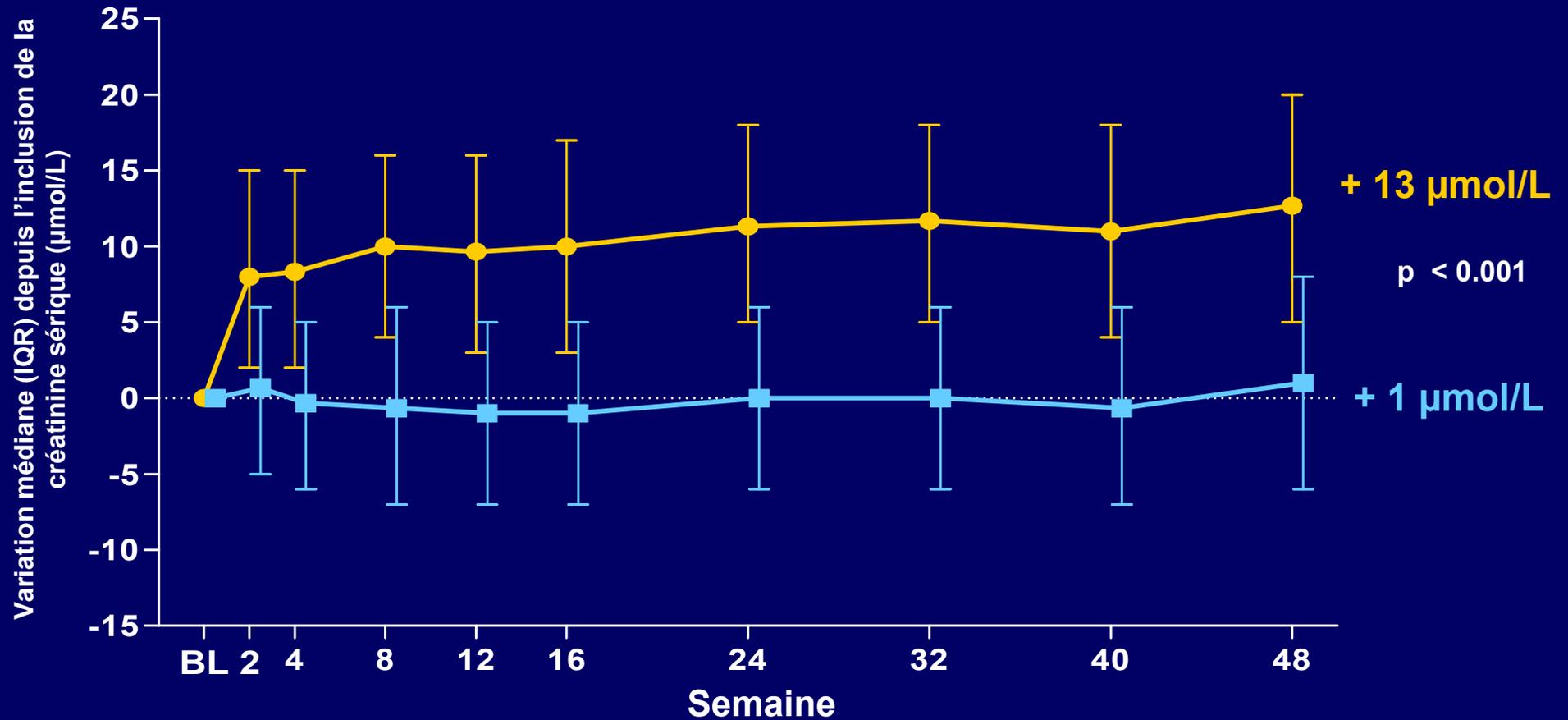
Anomalies biologiques de Grade 3-4*	“Quad” (n = 348)	EFV/FTC/TDF (n = 352)
Creatine Kinase	5%	11%
ASAT	2%	3%
ALAT	1%	3%
GGT	2%	5%
Neutrophiles	2%	3%
Amylase	2%	2%
Hématurie	2%	1%

* > 5 patients dans chaque groupe de traitement

Arrêts de traitement pour effets indésirables

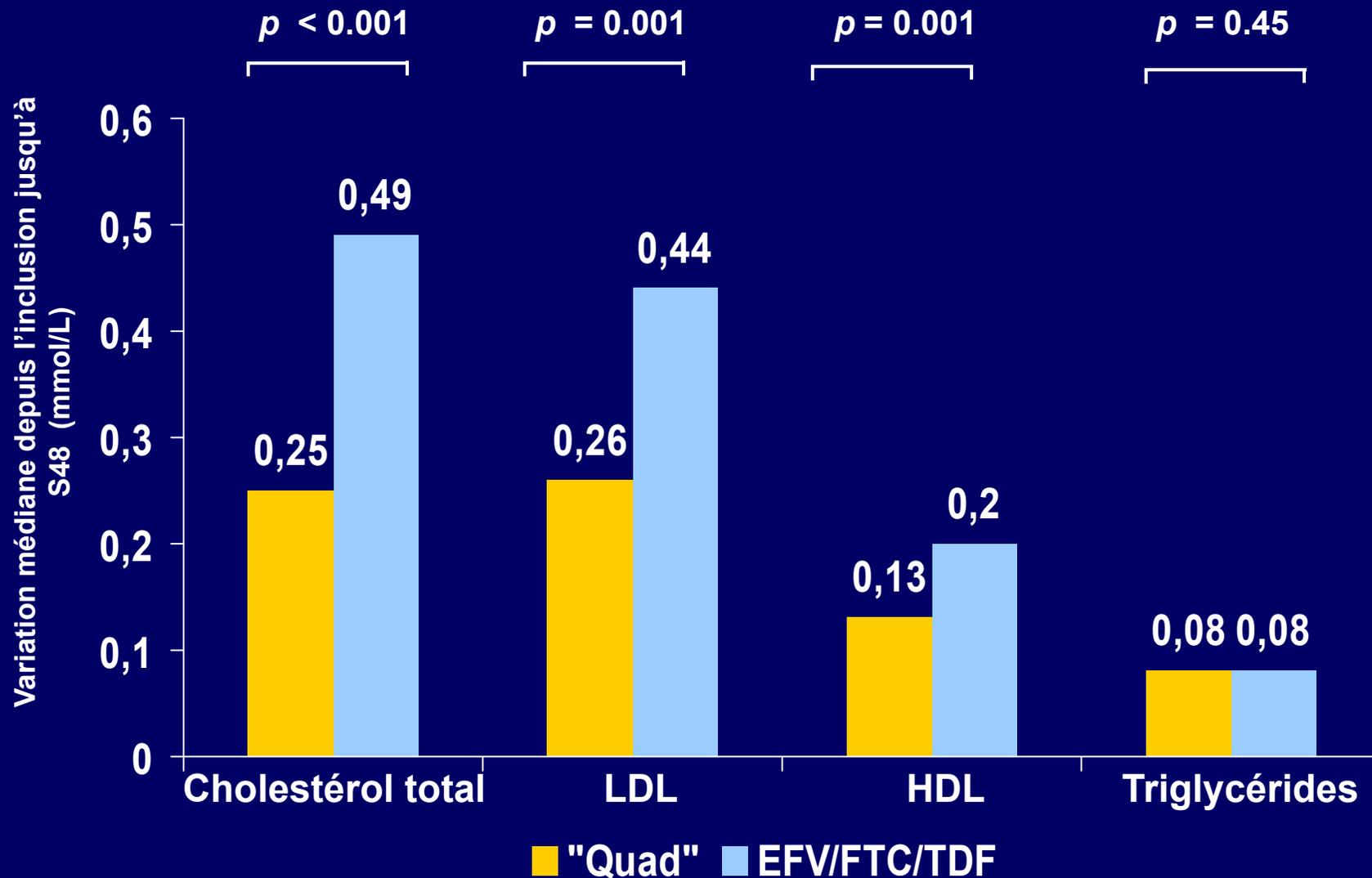
	“Quad” (n=348)	EFV/FTC/TDF (n=352)
Arrêts de traitement pour EIs, n (%)	4%	5%
EI conduisant à l’arrêt de traitement chez > 1 patient (%)		
Eruption cutanée et hypersensibilité au médicament	0	1.4%
Anomalies rénales	1.4%	0
Dépression	0.3%	0.9%
Rêves anormaux	0	0.6%
Asthénie	0.3%	0.3%
Paranoïa	0.3%	0.3%

Variation de la créatinine sérique depuis l'inclusion



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

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



Conclusions à 48 semaines

- **Non-infériorité** de “Quad” vs EFV/FTC/TDF en termes d’efficacité – première étude à grande échelle comparant 2 traitements en un comprimé par jour
 - 88% vs 84%, respectivement
 - Non-infériorité en termes d’efficacité virologique retrouvée parmi les sous-groupes pré-spécifiés dans le protocole (dont le sous-groupe avec ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL à l’inclusion)
- “Quad” est **bien toléré**
 - Taux d’arrêts de traitement pour EI faible et comparable (4% vs 5%)
 - Moins de rêves anormaux, insomnie, vertiges et éruptions cutanées rapportés
 - Nausées plus fréquemment retrouvées (Grade 1)
 - Augmentation médiane de la créatinine sérique de 13 µmol/L
 - Concordant avec l’inhibition par COBI du transporteur rénal de la créatinine MATE-1
 - 1,4% d’arrêts de traitement liés à des événements rénaux
 - Augmentation plus faible du cholestérol total et LDL

Investigateurs de l'étude 236-0102

Akil, Bisher
Albrecht, Helmut
Barrett, James
Bellos, Nicholaos
Benson, Paul
Bolan, Robert
Brar, Indira
Bredeek, U. Fritz
Burack, Jeffrey
Campo, Rafael
Cohen, Calvin
Condoluci, David
Cook, Paul
Coulston, Daniel
Crofoot, Gordon
Cruickshank, Frederick
DeJesus, Edwin
Dretler, Robin
Edelstein, Howard
Elion, Richard
File, Thomas
Flamm, Jason
Follansbee, Stephen
Gallant, Joel
Garcia, Fernando
Gathe, Joseph

Greiger-Zanlungo, Paola
Grossberg, Robert
Hardy, David
Hawkins, Trevor
Henry, W Keith
Horton, James
Hsu, Ricky
Huhn, Gregory
Jefferson, Thomas
Khanlou, Homayoon
Kinder, Clifford
Klein, Daniel
Kozal, Michael
LaMarca, Anthony
Landovitz, Raphael
Lucasti, Christopher
Luetkemeyer, Annie
Markowitz, Martin
Martorell, Claudia
Mayer, Cynthia
McDonald, Cheryl
McGowan, Joseph
McKellar, Mehri
McLeod, Gavin
Mildvan, Donna
Mills, Anthony

Morales-Ramírez, Javier
Mounzer, Karam
Nahass, Ronald
Paez, Armando
Palmieri, Philip
Parks, David
Petroll, Andrew
Pierone, Gerald
Prelutsky, David
Ramgopal, Moti
Rashbaum, Bruce
Ravishankar, Jayashree
Rawlings, M. Keith
Richmond, Gary
Robbins, William
Roberts, Afsoon
Rodriguez, Jorge
Ruane, Peter
Saag, Michael
Saavedra-Sanquirico, Sonia
Santana-Bagur, Jorge
Santiago, Lizette
Sax, Paul
Schneider, Stefan
Schrader, Shannon
Scribner, Anita

Segal-Maurer, Sorana
Sension, Michael
Sepulveda-Arzola, Gladys
Shalit, Peter
Shamblaw, David
Shikuma, Cecilia
Slim, Jihad
Stein, David
Stephens, Jeffrey
Tebas, Pablo
Thompson, Melanie
Towner, William
Vanig, Thanos
Ward, Douglas
Wheeler, David
Wilkin, Aimee
Wills, Todd
Wohl, David
Wohlfeiler, Michael
Workowski, Kimberly
Yangco, Bienvenido
Young, Benjamin
Zolopa, Andrew
Zurawski, Christine