

RAL + DRV/r est non inférieur à TDF/FTC + DRV/r en traitement initial antirétroviral : Essai NEAT 001/ANRS 143

François Raffi¹, Cédric Wallet², Philippe Perré³, Laurence Niedbalski-Schnell⁴,
Clotilde Allavena¹, Juliette Saillard⁵, Christine Katlama⁶,
et le Groupe d'étude NEAT 001/ANRS 143

¹Infectiologie, Nantes ; ²INSERM U897, Bordeaux; ³Médecine polyvalente et maladies infectieuses, La Roche sur Yon; ⁴Infectiologie, Hôpital Saint Louis; ⁵ANRS, Paris; ⁶Infectiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

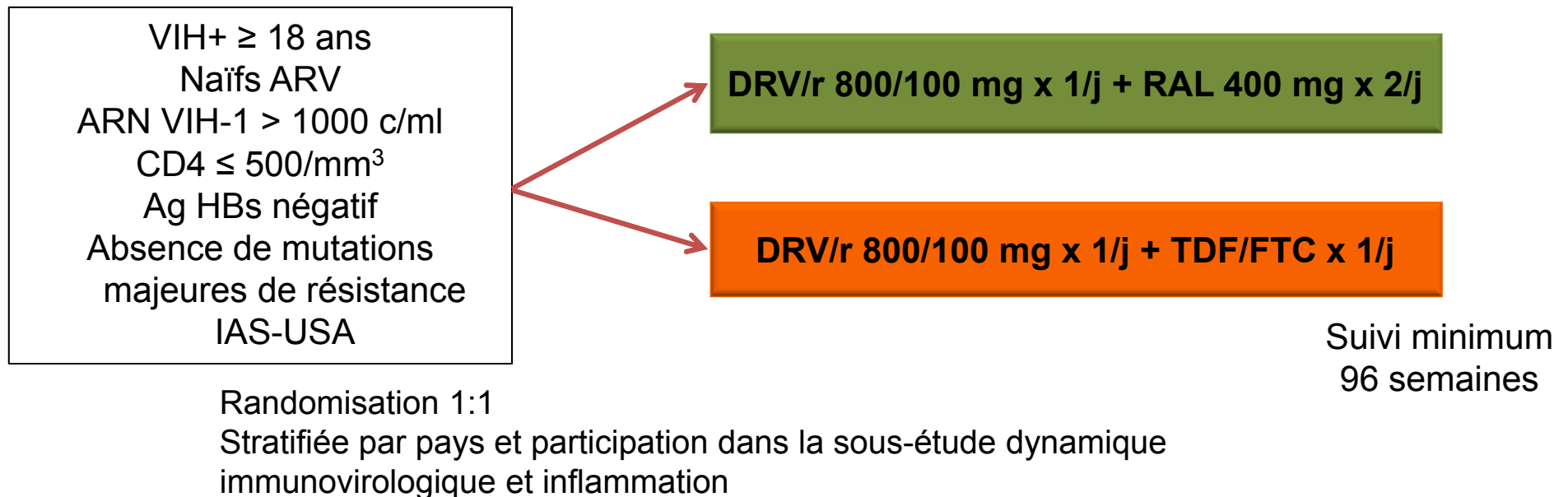
Liens d'intérêt

François Raffi

- Membre Comités Indépendants essais cliniques Janssen
- Subventions de recherche de Gilead Sciences et Janssen
- Consultant ou Honoraires interventions de Abbvie, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, MSD et ViiV Healthcare

Schéma de l'essai

- Essai stratégique de Phase III, randomisé, sans insu, multicentrique, de non-infériorité
- 78 sites, 15 pays (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Suède)



- Critère de jugement composite virologique et clinique (6 éléments)

Critères de jugement

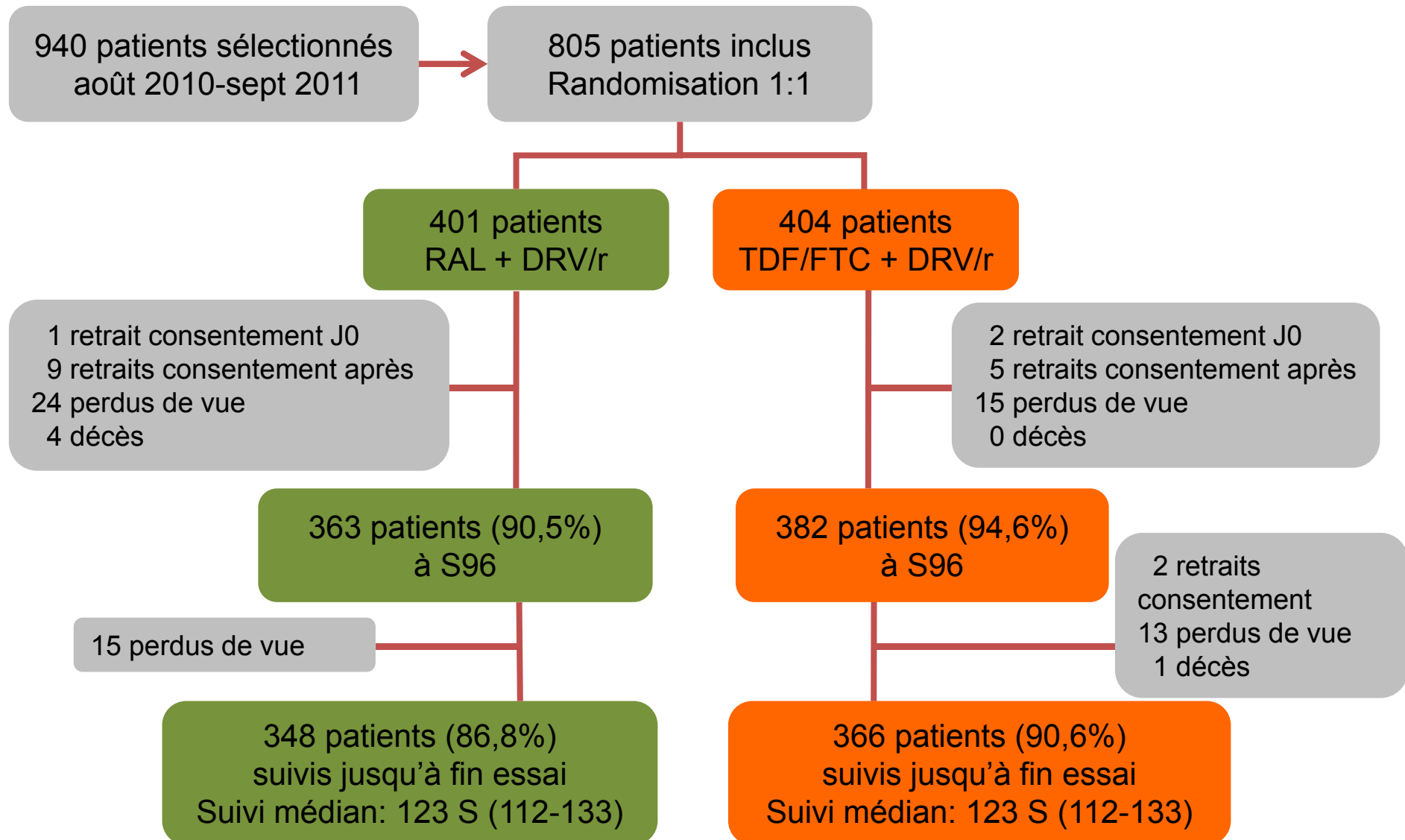
- Critère de jugement principal: délai survenue échec, défini par le 1^{er} évènement survenant parmi les 6 suivants :
 - Virologiques
 - V1. changement de traitement avant S32 en raison d'une réponse virologique insuffisante
 - diminution ARN VIH-1 $< 1 \log_{10}$ c/ml à S18*
 - ou ARN VIH-1 ≥ 400 c/ml à S24*
 - V2. ARN VIH ≥ 50 c/ml à S32*
 - V3. ARN VIH ≥ 50 c/ml après S32*
 - Cliniques
 - C1. décès (toute cause)
 - C2. évènement sida (nouveau ou récurrence)**
 - C3. nouvel évènement sévère non sida**
- Suivi de tous les patients jusqu'à la visite S96 du dernier patient inclus
- Marge de non-infériorité: différence au maximum de 9% pour le taux d'échec de RAL vs. TDF/FTC à S96 (estimation par méthode Kaplan-Meier) dans l'analyse ITT
- Critères secondaires: tolérance, CD4, ARN VIH-1, résistance génotypique

* Confirmé sur seconde mesure; ** Confirmé par le Comité de Validation des Evénements

Caractéristiques des patients randomisés

		RAL + DRV/r n=401	TDF/FTC + DRV/r n=404
Sexe	Homme	88%	89%
Age	Médiane (ans)	37	39
Groupe ethnique	Caucasien	82%	82%
	Noir	13%	12%
	Asiatique	2%	2%
	Autre	2%	4%
Stade clinique CDC	B	12%	13%
	C	5%	5%
ARN VIH-1 à l'inclusion	Médiane (\log_{10} c/ml)	4,78	4,75
	$\geq 100\ 000$ c/ml	36%	32%
	$\geq 500\ 000$ c/ml	6%	5%
CD4 à l'inclusion	Médiane (/mm ³)	340	325
	< 200 /mm ³	15%	16%
Co-infection	Ac VHC +	4%	4%

Suivi et devenir des patients



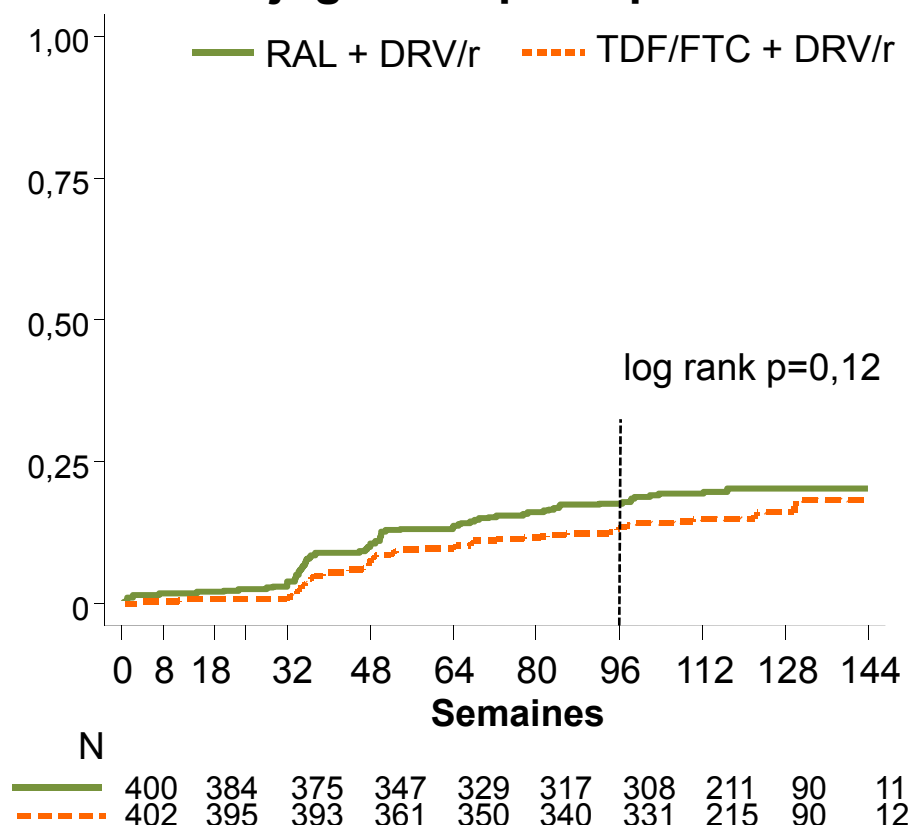
Analyse principale: délai survenue critère de jugement principal

Echecs / N évènements

	RAL + DRV/r	TDF/FTC + DRV/r
N	401	404
N avec critère jugement principal	77 (19%)	61 (15%)
V1. Changement traitement pour réponse insuffisante		
Baisse CV < 1 log ₁₀ c/ml à S18*	1	0
CV ≥ 400 c/ml S24*	0	0
V2. CV ≥ 50 c/ml à S32*	27	28
V3. CV ≥ 50 c/ml après S32*	33	22
C1. décès	3	1
C2. sida	5	3
C3. événement non sida	8	7

* Confirmé sur seconde mesure

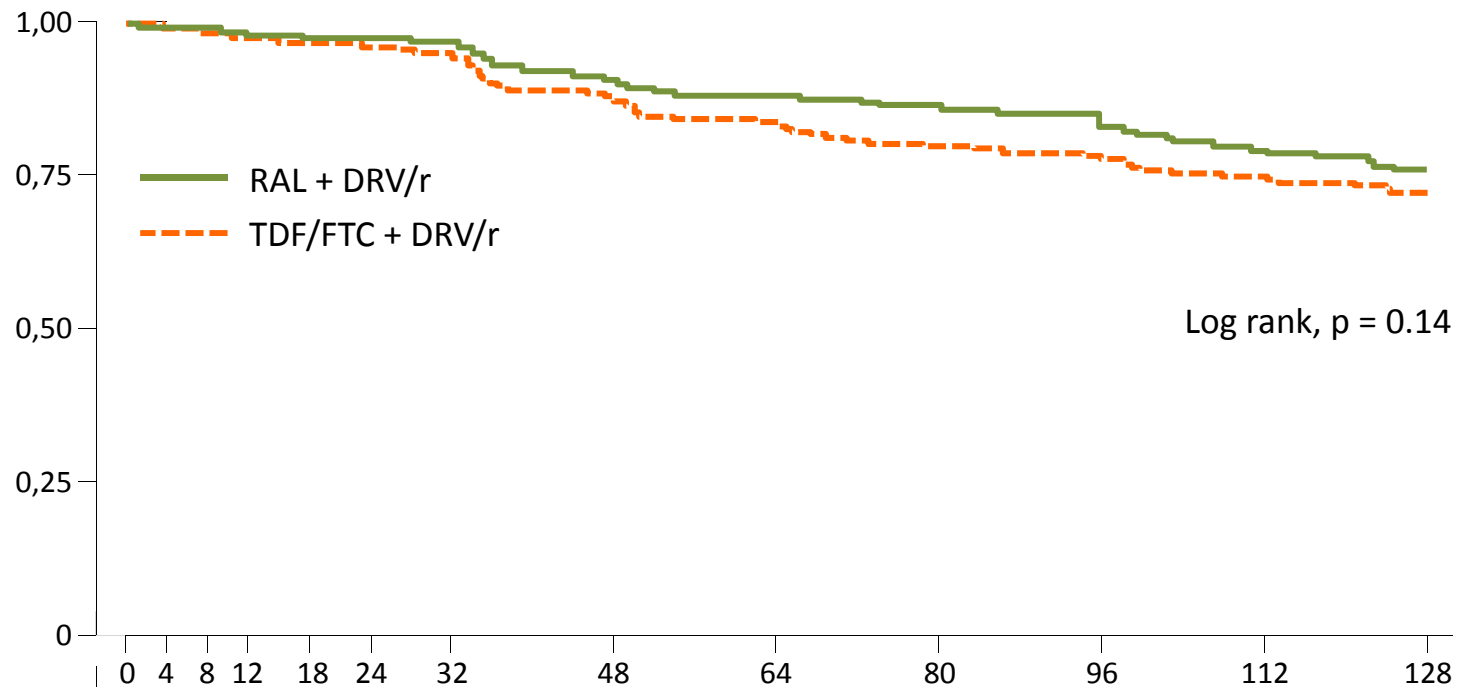
Probabilité survenue critère de jugement principal



Proportion estimée survenue critère principal à S96
RAL : 17,6 % vs TDF/FTC : 13,7 %
Différence ajustée : 4,0 % (IC 95 % : - 0,7 ; 8,6 %)

Proportion de patients sans perte de réponse virologique (CV < 50 c/ml)

	RAL	TDF/FTC	différence
Succès à S48	87,6 %	89,7 %	2,2 % (-0,9 ; 5,3)
Succès à S96	78,6 %	82,2 %	3,6 % (-1,4 ; 8,6)

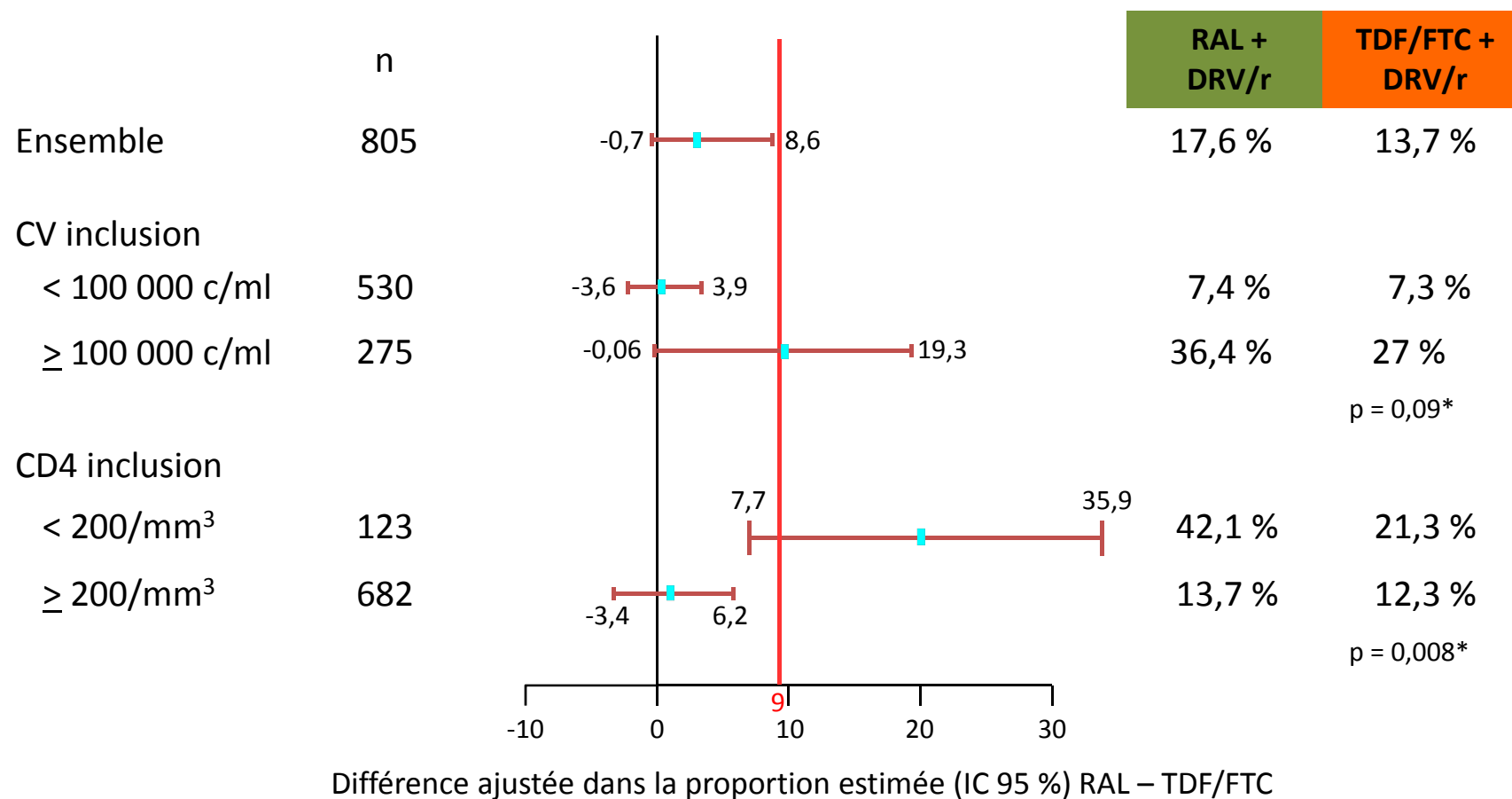


Nombre de patients à risque

	0	4	8	12	18	24	32	48	64	80	96	112	128
RAL + DRV/r	398	392	387	383	378	372	365	337	317	302	292	198	78
TDF/FTC + DRV/r	400	394	393	389	388	384	380	352	343	333	318	202	83

Echec à S96 (critère principal) selon CV et CD4

Analyse principale : RAL + DRV/r est non inférieur à TDF/FTC + DRV/r



* Test d'homogénéité

DRV/r + (RAL ou TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement

Proportion estimée (Kaplan-Meier) de patients en échec à S96 par sous-groupe

	CD4 < 200 ET CV < 100 000 (n = 46)		CD4 ≥ 200 et CV < 100 000 (n = 484)	
Traitement	RAL + DRV/r	TDF/FTC + RDV/r	RAL + DRV/r	TDF/FTC + RDV/r
N avec échec	3/23	3/23	19/232	21/252
% échec à S96	9,4 %	9,0 %	7,1 %	7,1 %
	Différence estimée : 0,4 %		Différence estimée : 0 %	
	CD4 < 200 ET CV ≥ 100 000 (n = 77)		CD4 ≥ 200 et CV ≥ 100 000 (n = 198)	
Traitement	RAL + DRV/r	TDF/FTC + RDV/r	RAL + DRV/r	TDF/FTC + RDV/r
N avec échec	23/37	12/40	32/109	25/89
% échec à S96	58,3 %	28,8 %	26,5 %	28,4%
	Différence estimée : 29,5 %		Différence estimée : - 1,9 %	

DRV/r + (RAL ou TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement

Echecs virologiques et données de résistance

	RAL + DRV/r (n = 401)	TDF/FTC + DRV/r (n = 404)
Echec virologique (EV) (définition critère principal), n	66	52
EV avec critère pour génotype (CV > 500 c/ml à partir de S32), n	33	9
Valeur unique non confirmée de CV > 500 c/ml à partir de S32 (critère pour génotype), n	3	6
Génotype réalisé, n	28/36	13/15
Mutation majeure de résistance, n	6	0
INTI	1 (K65R)	0
IP	0	0
II	5 (N155H)*	-

* 1 patient supplémentaire avec T97A

Les patients avec CV > 500 c/ml à partir de S32 devaient avoir un génotype de résistance dans le laboratoire local.

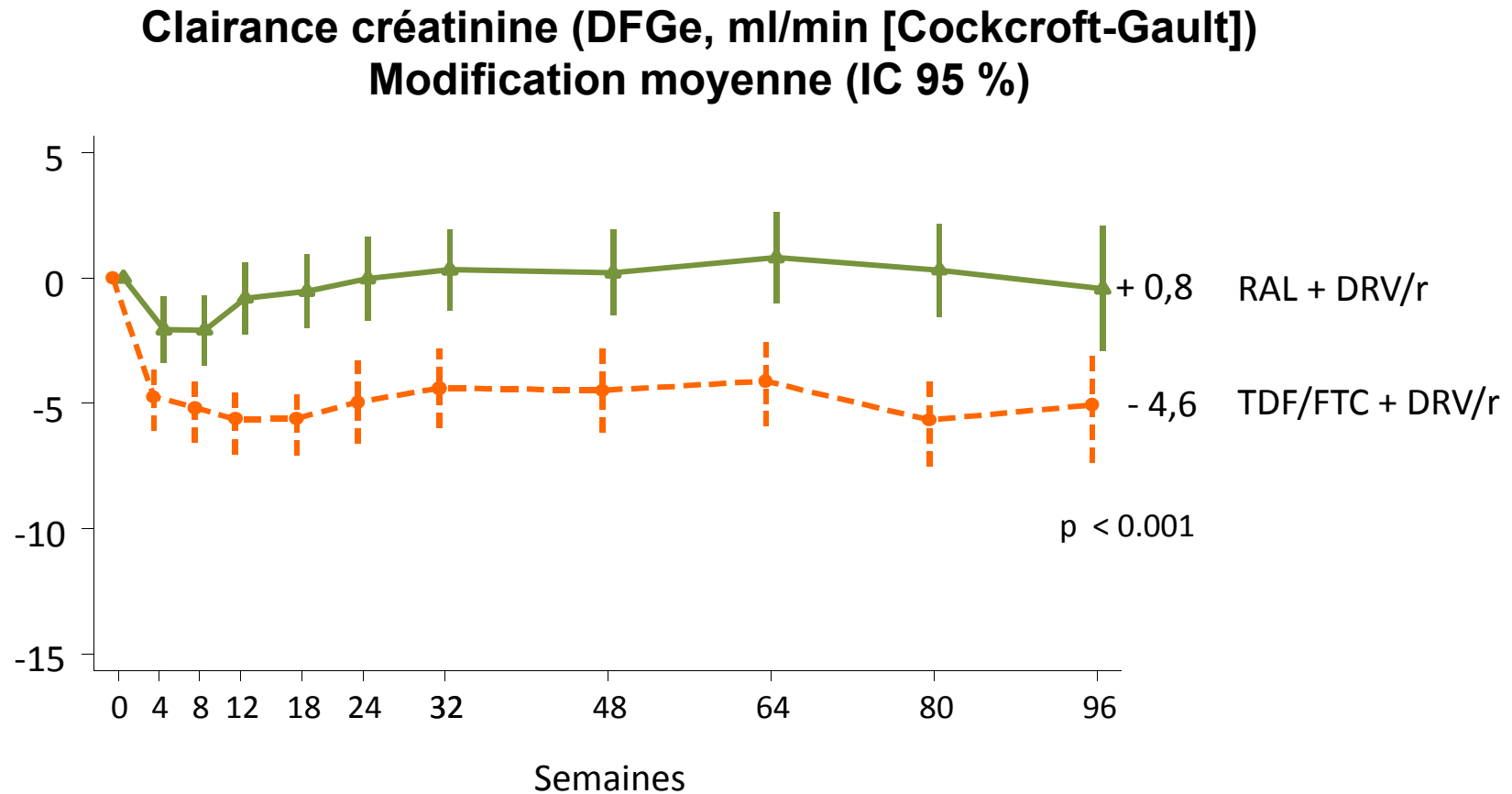
DRV/r + (RAL ou TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement

Evénements indésirables		RAL + DRV/r	TDF/FTC + DRV/r	p
EIG, n		89 (73 pts)	75 (61 pts)	
Type	Fatal, n	4*	1**	
	Menaçant pronostic vital, n	8***	4****	
	Hospitalisation, n	67	60	
	Autre, n	10	10	
Incidence (/100 patient-années)		10,2	8,3	0,19
Incidence (/100 patient-années)				
EI grade 4		2,1	1,0	0,09
EI grade 3 ou 4		9,6	7,4	0,16
EI grade 3 ou 4 conduisant à l'arrêt du traitement		1,0	0,6	0,53
EI tous grades conduisant à l'arrêt du traitement		3,9	4,2	0,8

* Lymphome de Burkitt, DRESS syndrome, mélanome, tentative suicide ; ** overdose morphine

*** élévation CK (n = 5), hépatite, Hodgkin, pancréatite; **** élévation CK (n = 2), infarctus du myocarde, élévation γ GT

DRV/r + (RAL ou TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement



- Pas d'élévation de créatinine de grade ≥ 2

Essai NEAT 001/ANRS 143 : DRV/r + (RAL ou TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement

- **En résumé**

- Globalement, RAL + DRV/r est non-inférieur à TDF/FTC + DRV/r, en termes d'efficacité virologique et clinique, à S96, en 1^{ère} ligne de traitement ARV
- Dans le sous-groupe des patients avec $CD4 < 200/mm^3$, RAL + DRV/r est inférieur à TDF/FTC + DRV/r
- Pas de différence en termes d'incidence d'effets indésirables

- **Conclusion**

RAL + DRV/r représente une alternative à TDF/FTC + DRV/r en 1^{ère} ligne de traitement, en particulier chez les patients avec $CD4 > 200/mm^3$

Remerciements

Tous les patients,

Inserm-ANRS, Paris, France (sponsor),

Commission Européenne (NEAT EC Project, contract nr LSHP-CT-2006-037570) ,

Trial Development Team: C. Allavena, A. Antinori, J. Arribas, B. Autran, A. Babiker, M. Boffito, G. Chêne, N. Dedes, A. Horban, R. Murri, D. Pillay, A. Pozniak, F. Raffi, L. Richert, S. Vella,

Equipe de Coordination: HIV CTU, INSERM U897 Coordinating Unit, Bordeaux, France; MRC Clinical Trials Unit at UCL, London, UK; CHIP Coordinating Unit, Copenhagen, Denmark; Amsterdam Medical Center Coordinating Unit, Amsterdam, The Netherlands; ISS, Rome, Italy; Local CTUs: GESIDA, Madrid, Spain, University of Athens Medical School, Greece

Investigateurs principaux des 15 pays : A. Antinori, D. Banhegyi, G. Behrens, S. De Wit, M. Doroana, JG. Garcia, J. Gerstoft, A. Hatzakis, A. Horban, C. Katlama, P. Mallon, J. Prins, B. Schmied, A Thalme, A. Winston ;

Et tous les investigateurs des 78 sites

Les membres du TSC, du Comité indépendant et du Comité de Validation des Evènements

Merck, Janssen et Gilead

Et le Groupe d'Etude NEAT 001/ANRS 143 :

Bitten Aagaard, Clotilde Allavena, Hélène Amieva, Adriana Ammassari, Olga Anagnostou, Massimo Andreoni, Brian Angus, Andrea Antinori, Francisco Antunes, Antonella Arminio Monforte, Fabien Arnault, José Arribas, Brigitte Autran, Esther Aznar, Abdel Babiker, Denes Banhegyi, Cristina Barea, Diana Barger, Georg Behrens, Juan Berenguer, Jose Ignacio Bernardino de la Serna, Andrea Binelli, Anders Blaxhult, Marta Boffito, Charles Boucher, Céline Boucherie, Mark Alastair Boyd, Raffaella Bucciardini, Andre Cabi  , Vincent Calvez, Antonella Castagna, Geneviève Chêne, Antoine Cheret, Ilse Christ, Bonaventura Clotet, Valentina Colasanti, Simon Collins, Manuel Cotarelo, Sandrine Couffin-Cadiergues, Adam Cursley, George L Daikos, Stephane De Wit, Nikos Dedes, Alpha Diallo, Giovanni Diperri, Wendy Dodds, Pere Domingo, Manuela Doroana, David Dunn, Michel Dupon, Van Eeden, Marius Eid, Stefan Esser, Herminia Esteban, Fiona Ewings, Gerd F  tkenheuer, Aur  lie Fischer, Markus Flepp, Eric Florence, Julie Fox, Zoe Fox, Vincenzo Fragola, Xavier Franquet, Nina Friis M  ller, Hans-Jackob Furrer, Massimo Galli, José Gatell, Elizabeth George, Jan Gerstoff, Daniela Gey, Jade Ghosn, Vicky Gioukari, Pierre-Marie Girard, Iciar Girbau, Magnus Gisslen, Frank Goebel, Mark Gompels, Juan Gonzalez Garcia, Ruth Goodall, C  cile Goujard, Birgitte Gram Jensen, Jesper Grarup, Angelos Hatzakis, Elbushra Herieka, Christian Hoffmann, Anne Hoppe, Andrzej Horban, Fleur Hudson, Marie-Louise Jakobsen, Per O. Jansson, Delphine Jean, Karoline Jensen, Heiko Jessen, Zillah Maria Joensen, Margaret Johnson, Christine Katlama, Navrup Kaur, Anne-Laure Knellwolf, Hernando Knobel, Justyna Kowalska, Ischa Kummeling, Desiree Lathouwers, Marco Lauriola, Adriano Lazzarin, Vincent Le Moing, Randi Leavitt, Clifford Leen, Yves Lévy, Josep Maria Llibre Codina, José López Aldeguer, Paddy Mallon, Fernando Maltez, Corry Manting, Simone Marcotullio, Manuel Marquez, Maurizio Massella, Lars Mathiesen, Francesco Mazzotta, Bienvenu Yves Mendy, Annie Metro, Veronica Miller, Martin Pilar Miralles, Amanda Mocroft, Christiane Moecklinghoff, Jean-Michel Molina, Santiago Moreno, Philippe Morlat, Ellen Moseholm Larsen, Beatriz Moyano, Fiona Mulcahy, Nicolas J M  ller, Rita Murri, Didier Neau, Bach-Yen Nguyen, Pythia Nieuwkerk, Martine Obadia, Michal Odermarsky, Filippo Pacciarini, Christiane Pahl, Lucia Palmisano, Virginie Paniego, Antonios Papadopoulos, Felasoa Paraina, Nick Paton, Gillian Pearce, Mary Pearson, Carlo Federico Perno, Philippe Perre, Tim Peto, Deenan Pillay, Lionel Piroth, Joaquin Portilla, Frank Post, Anton Pozniak, Jan Prins, Romina Quercia, François Raffi, Jean Marie Ragnaud, Miriam Ramirez, Peter Reiss, Jacques Reynes, Laura Richert, Clemens Richter, Armin Rieger, Birgit Riis Nielsen, Jürgen Rockstroh, Felipe Rogatto, Elodie Rouch, Charlotte Russell, Juliette Saillard, Carmen Saiz, Eric Sandström, Rui Sarmiento-Castro, Peter Sasieni, Reinhold Ernst Schmidt, Brigitte Schmied, Siegfried Schwarze, Christine Schwimmer, Athamasios Skoutelis, Colette Smith, Vicente Soriano, Malika Soussi, Christina Spencer-Drake, Bruno Spire, Hans-Jürgen Stellbrink, S  ren Stentoft Reilev, Christoph Stephan, Wolfgang Stoehr, Audrey Taieb, Pierre Tattevin, Kay Taylor, Alastair Teague, Maria-Jesus Tellez, Anders Thalme, Rodolphe Thi  baut, Est  e Török, Carlo Torti, Giota Touloumi, Guillaume Touzeau, Valerio Tozzi, Stefan Unger, Remko Van Leeuwen, Linos Vandekerckhove, Stefano Vella, Dominique Verhagen, Norbert Vetter, Livia Vivas, Alain Volny-Anne, Vincenzo Vullo, C  drick Wallet, Denise Ward, Laurence Weiss, Brian West, Ian Williams, Alan Winston, Ferdinand W.N.M Wit, Yazdan Yazdanpanah, Patrick Yeni, David Zucman

