



**JNI** 16<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie  
Nancy et l'interrégion Est

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé  
Grand Nancy Congrès & Événements



# Ténofovir alafénamide (TAF) en trithérapie à comprimé unique (STR) en initiation de traitement pour le VIH-1

Résultats principaux des études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 groupées

Jean-Michel Molina<sup>1</sup>, Jacques Reynes<sup>2</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>3</sup>, Laurent Cotte<sup>4</sup>, David Wohl<sup>5</sup>, Anton Pozniak<sup>6</sup>, Scott McCallister<sup>7</sup>

<sup>1</sup>CHU Saint Louis, Paris, France ; <sup>2</sup>CHU Gui de Chauliac, Montpellier, France ; <sup>3</sup>CHU Bichat, Paris, France ; <sup>4</sup>CHU Croix-Rousse, Lyon, France ;  
<sup>5</sup>University of North Carolina, Chapel Hill, USA; <sup>6</sup>Chelsea and Westminster Hospital, Londres, UK <sup>7</sup>Gilead Sciences, Foster City, USA



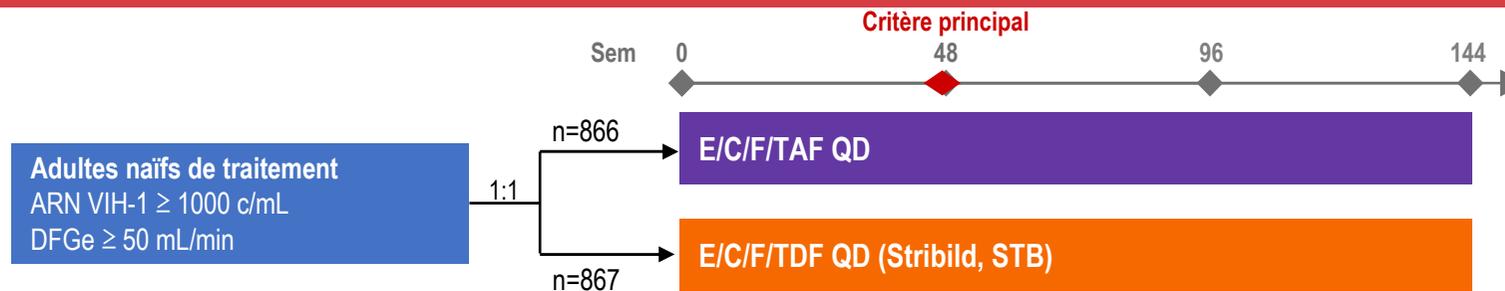
16<sup>es</sup> JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

# Contexte

- **Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) est l'un des composants de la plupart des associations antirétrovirales recommandées. Malgré sa puissance et sa bonne tolérance générale, TDF a été associé à une toxicité rénale et osseuse cliniquement significative<sup>1-3</sup>**
- **Ténofovir alafénamide (TAF) 25 mg permet une diminution de 90% des taux plasmatiques de TFV, par rapport au TDF, tout en maintenant une activité antivirale élevée<sup>4</sup>**
- **Dans une étude de phase 2, l'efficacité d'elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et TAF (E/C/F/TAF) était comparable à celle d'E/C/F/TDF, avec une amélioration significative de la tolérance rénale et osseuse<sup>5</sup>**
- **La confirmation de l'efficacité d'E/C/F/TAF a été étudiée dans deux essais cliniques randomisés, avec une forte puissance statistique**



# Schéma des études 104 et 111



- **Deux études de phase 3 randomisées, en double aveugle, double placebo**
  - Etude 104 (Amérique du Nord, Europe, Asie), étude 111 (Amérique du Nord, Europe, Amérique latine)
  - Stratification sur l'ARN VIH-1, le taux de CD4 et la région géographique
- **Critère principal : proportion de patients avec un ARN VIH-1 < 50 copies/mL (Taqman 2.0)**
  - Non-infériorité (marge de 12% ) d'après l'analyse snapshot FDA à la semaine 48
  - Analyse pré-spécifiée de l'efficacité dans les deux études groupées
- **Critères secondaires : efficacité et tolérance aux semaines 96 et 144**
  - Critères pré-spécifiés de tolérance à S48 : créatinine sérique, protéinurie, DMO à la hanche et au rachis

# Caractéristiques des patients à l'inclusion

Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48

	E/C/F/TAF n=866	E/C/F/TDF n=867
Age médian, années	33	35
Sexe, %		
Hommes	85	85
Femmes	15	15
Race/origine ethnique, %		
Noire ou d'origine africaine	26	25
Hispanique/latino-américaine	19	19
ARN VIH-1 médian, log <sub>10</sub> c/mL	4.58	4.58
% ayant un ARN VIH-1 > 100 000 c/mL	23	23
Taux de CD4 médian, cellules/mm <sup>3</sup>	404	406
% ayant un taux de CD4 < 200 cellules/mm <sup>3</sup>	13	14
DFG estimé*, médiane, mL/min	117	114

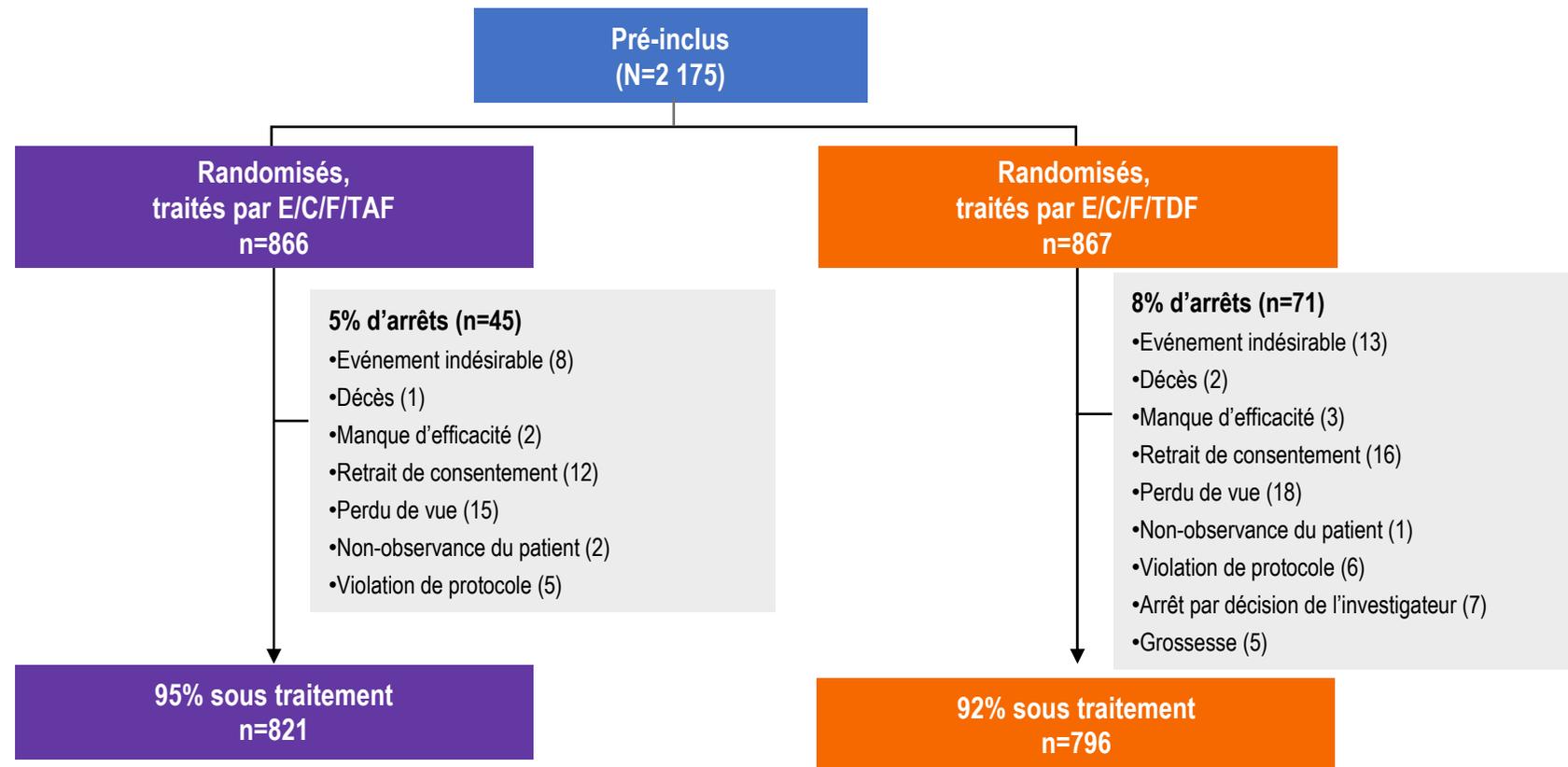
\*Cockcroft-Gault.



16<sup>es</sup> JN, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

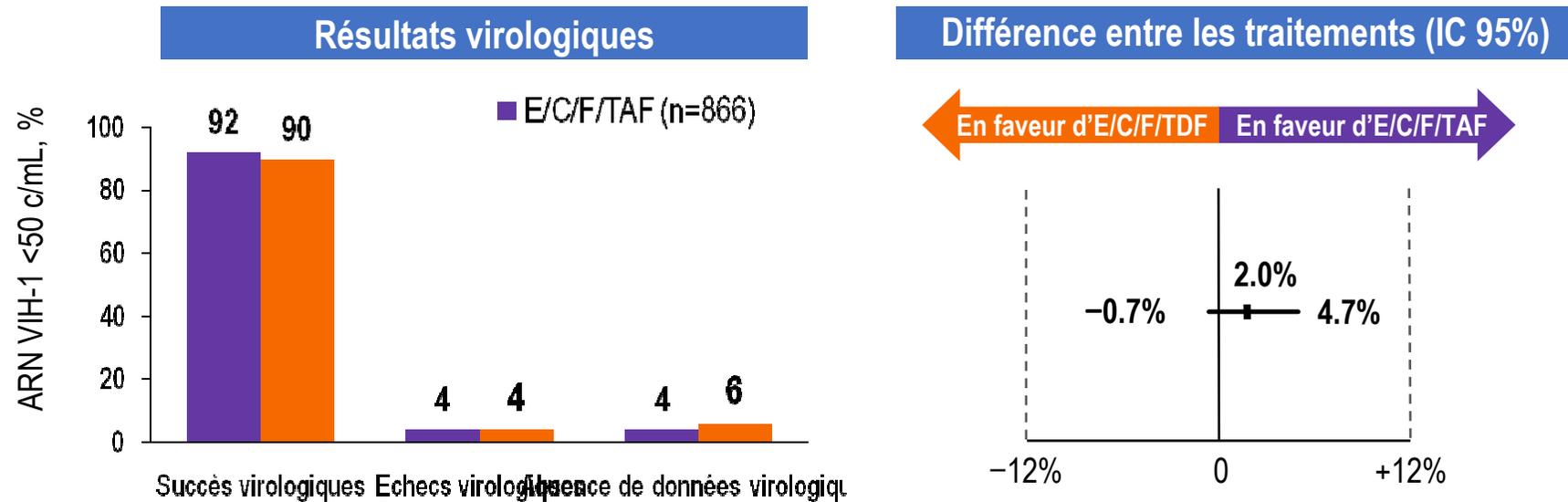
# Devenir des patients

Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48



# Critère principal : ARN VIH-1 < 50 c/mL à S48

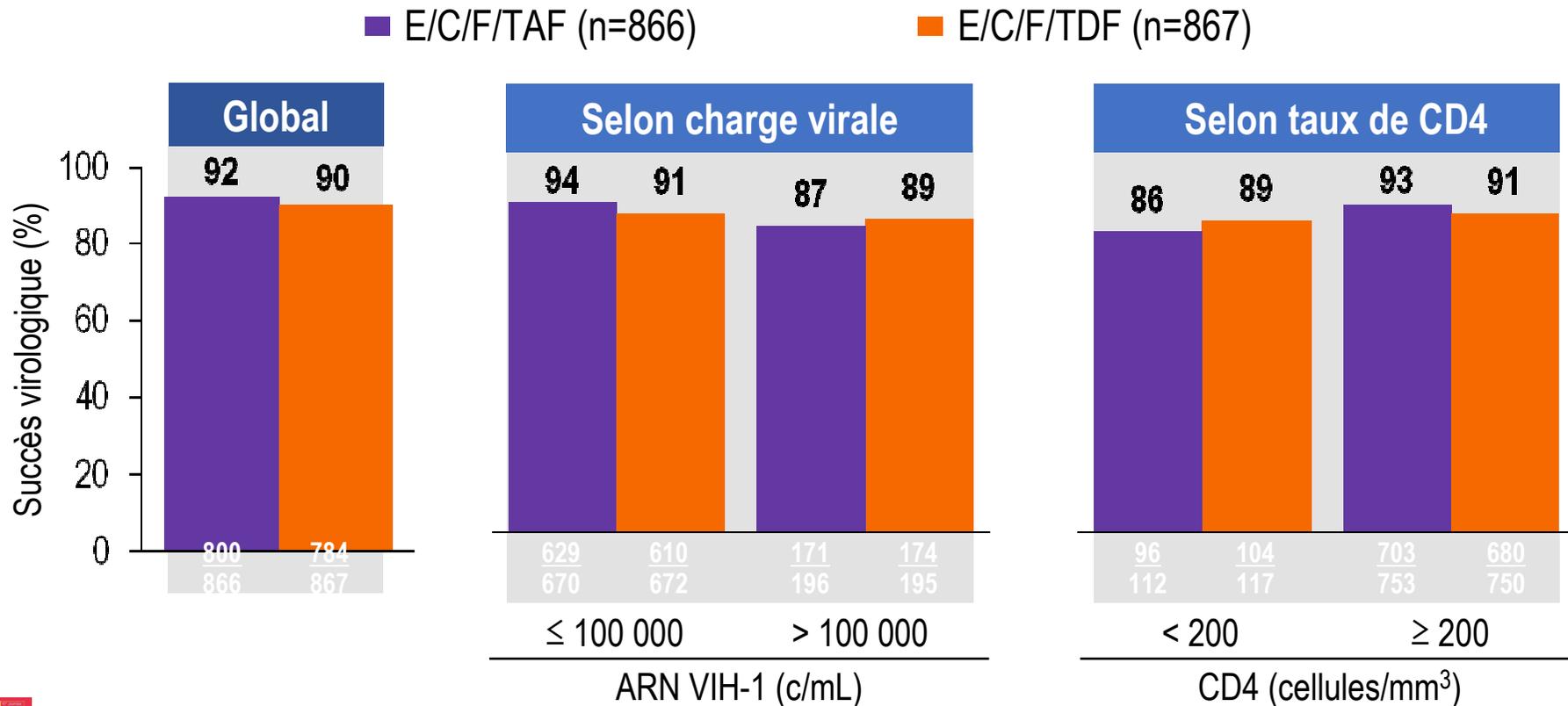
Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48



- E/C/F/TAF non-inférieur à E/C/F/TDF à la semaine 48 dans chacune des deux études
  - Etude 104 : 93% E/C/F/TAF vs 92% E/C/F/TDF
  - Etude 111 : 92% E/C/F/TAF vs 89% E/C/F/TDF

# Efficacité en fonction de l'ARN VIH-1 et des CD4 à l'inclusion

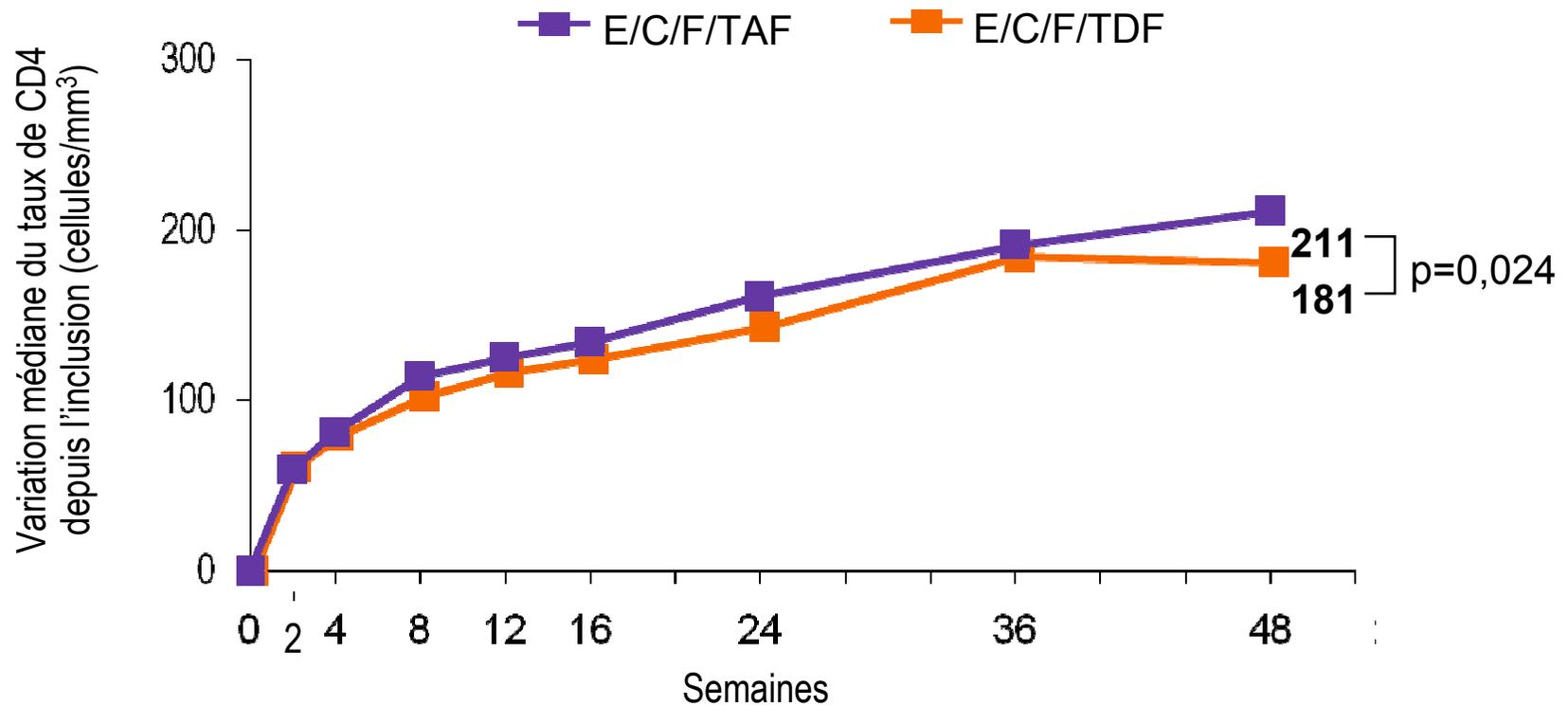
Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48





# Variation médiane du taux de CD4 depuis l'inclusion

Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48



# Données de résistance jusqu'à la semaine 48

Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48

		E/C/F/TAF n=866	E/C/F/TDF n=867
Patients ayant fait l'objet d'une analyse de résistance*, n (%)		16 (1.8)	19 (2.2)
Résistance génotypique primaire	<b>Total, n (%)</b>	<b>7 (0.8)</b>	<b>5 (0.6)</b>
	Etude 104, n	3	3
	Etude 111, n	4	2
Résistance aux INTI, n	<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>5</b>
	M184V/I	6	3
	M184V/I + K65R	1	2
Résistance aux INI, n	<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
	T66A	1	0
	E92Q	2	1
	Q148R	0	1
	Q148R + T66I/A	1	0
	Q148R + E92Q	0	1
	N155H	1	0

\*2 charge virales consécutives  $\geq 50$  c/mL après avoir atteint l'indétectabilité ( $< 50$  c/mL) et la seconde CV  $\geq 400$  c/mL; ou charge virale  $\geq 400$  c/mL à la semaine 48 ou à la dernière visite de l'étude.



# Tolérance globale

Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48

	<b>EIC/ITAF</b> n=866 %	<b>EIC/ITDF</b> n=867 %
<b>Tout événement indésirable</b>	<b>90</b>	<b>90</b>
<b>Tout événement indésirable lié au traitement</b>	<b>40</b>	<b>42</b>
<b>Événement indésirable de grade 3 ou 4</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>Événement indésirable lié au traitement de grade 3 ou 4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Événement indésirable grave</b>	<b>8</b>	<b>7</b>
<b>Événement indésirable grave lié au traitement</b>	<b>0.3</b>	<b>0.2</b>
<b>Arrêt de traitement pour événement indésirable</b>	<b>0.9</b>	<b>1.5</b>
<b>Décès</b>	<b>0.2*</b>	<b>0.3†</b>

\*Accident vasculaire cérébral (1), intoxication alcoolique (1).

†Intoxication alcoolique et de drogues (1), infarctus du myocarde (2).



# Evénements indésirables fréquents (tous grades)

Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48

<b>EI chez ≥ 5% des patients, %</b>	<b>EIC/ITAF n=866</b>	<b>EIC/ITDF n=867</b>
Diarrhées	17	19
Nausées	15	17
Céphalées	14	13
Infection des voies aériennes supérieures	11	13
Rhinopharyngite	9	9
Asthénie	8	8
Toux	8	7
Vomissements	7	6
Arthralgies	7	5
Douleur dorso-lombaire	7	7
Insomnie	7	6
Eruption	6	5
Fièvre	5	5
Vertiges	5	4

# Anomalies biologiques de grade 3 ou 4

Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48

	E/C/F/TAF n=866 %	E/C/F/TDF n=867 %
<b>Toute anomalie biologique de grade 3 ou 4*</b>	20	20
Elévation de la créatine kinase	7	6
Elévation des LDL (à jeûn)	5	2
Hypercholestérolémie (à jeûn)	2	1
Hématurie	2	2
Elévation des ASAT	2	2
Elévation de l'amylasémie	2	3
Neutropénie (< 1000 cellules/mm <sup>3</sup> )	2	2
Elévation des ALAT	1	1

\*≥ 1% dans le groupe E/C/F/TAF.



# Conclusions

Etudes 104 et 111 groupées : analyse à la semaine 48

- **92% des patients traités par E/C/F/TAF ont atteint l'indéfectabilité virologique jusqu'à la semaine 48 (analyse groupée des 2 essais)**
  - Réponse virologique avec E/C/F/TAF : 93% dans l'étude 104 et 92% dans l'étude 111
  - E/C/F/TAF est non-inférieur à E/C/F/TDF
  - Taux de réponse virologique élevés et comparables entre les groupes d'âge, de sexe, d'origine ethnique, d'ARN VIH-1 et de taux de CD4 à l'inclusion
- **Faibles taux d'échecs virologiques et d'émergence de résistance**
- **Les deux traitements ont été bien tolérés**
  - Les taux d'arrêts de traitement pour EI ont été faibles dans les deux groupes de traitement, 0.9% (8) avec E/C/F/TAF vs 1.5% (13) avec E/C/F/TDF, sans aucun cas de tubulopathie proximale
  - Les EI fréquents étaient comparables entre les groupes de traitement



# Remerciements

## Remerciements aux patients, à leur famille, et à tous les investigateurs ayant participé aux études 104 et 111

C Achenbach, F Ajana, B Akil, H Albrecht, J Andrade Villanueva, J Angel, A Antela Lopez, J Arribas Lopez, A Avihingsanon, D Baker, J-G Baril, D Bell, N Bellos, P Benson, J Berenguer, I Bica, A Blaxhult, M Bloch, P Brachman, I Brar, K Brinkman, C Brinson, B Brown, J Brunetta, J Burack, T Campbell, M Cavassini, A Cheret, P Chetchotisakd, A Clarke, B Clotet, N Clumeck, C Cohen, P Cook, L Cotte, D Coulston, M Crespo, C Creticos, G Crofoot, F Cruickshank, J Cunha, E Daar, E DeJesus, J De Wet, M Doroana, R Dretler, M Dube, J Durant, H Edelstein, R Elion, J Fehr, R Finlayson, D Fish, J Flamm, S Follansbee, H Furrer, F Garcia, J Gatell Artigas, J Gathe, S Gilroy, P-M Girard, J-C Goffard, E Gordon, P Grant, R Grossberg, C Hare, T Hawkins, R Hengel, K Henry, A Hite, G Huhn, M Johnson, M Johnson, K Kasper, C Katlama, S Kiertiburanakul, JM Kilby, C Kinder, D Klein, H Knobel, E Koenig, M Kozal, R Landovitz, J Larioza, A Lazzarin, R LeBlanc, B LeBouche, S Lewis, S Little, C Lucasti, C Martorell, C Mayer, C McDonald, J McGowan, M McKellar, G McLeod, A Mills, J-M Molina, G Moyle, M Mullen, C Mussini, R Nahass, C Newman, S Oka, H Olivet, C Orkin, P Ortolani, O Osiyemi, F Palella, P Palmieri, D Parks, A Petroll, G Pialoux, G Pierone, D Podzamczar Palter, C Polk, R Pollard, F Post, A Pozniak, D Prelutsky, A Rachlis, M Ramgopal, B Rashbaum, W Ratanasuwan, R Redfield, G Reyes Teran, J Reynes, G Richmond, A Rieger, B Rijnders, W Robbins, A Roberts, J Ross, P Ruane, R Rubio Garcia, M Saag, J Santana-Bagur, L Santiago, R Sarmiento e Castro, P Sax, B Schmied, T Schmidt, S Schrader, A Scribner, S Segal-Maurer, B Sha, P Shalit, D Shamblaw, C Shikuma, K Siripassorn, J Slim, L Sloan, D Smith, K Squires, D Stein, J Stephens, K Supparatpinyo, K Tashima, S Taylor, P Tebas, E Teofilo, A Thalme, M Thompson, W Towner, T Treadwell, B Trottier, T Vanig, N Vetter, P Viale, G Voskuhl, B Wade, S Walmsley, D Ward, L Waters, D Wheeler, A Wilkin, T Wilkin, E Wilkins, T Wills, D Wohl, M Wohlfeiler, K Workowski, B Yangco, Y Yazdanpanah, G-P Yeni, M Yin, B Young, A Zolopa, C Zurawski

**Cette étude a été soutenue financièrement par Gilead Sciences, Inc.**



16<sup>es</sup> JNIP, Nancy, du 10 au 12 juin 2015