



## **Tolérance Osseuse et Rénale de l'Association LPV/r + RAL chez des Patients Naïfs d'Antirétroviraux : Résultats à 96 Semaines de l'Etude PROGRESS**

Auteurs : L. Cotte<sup>1</sup>, PM. Girard<sup>2</sup>, I. Cohen-Codar<sup>3</sup>, R. Trinh<sup>4</sup>,  
L. Fredrick<sup>4</sup>, M. Tian<sup>4</sup> and J. Reynes<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hôpital Hotel-Dieu, Lyon; <sup>2</sup>Hôpital Saint-Antoine, Paris; <sup>3</sup>Abbott France;  
<sup>4</sup>Abbott Park; <sup>5</sup>CHU Montpellier

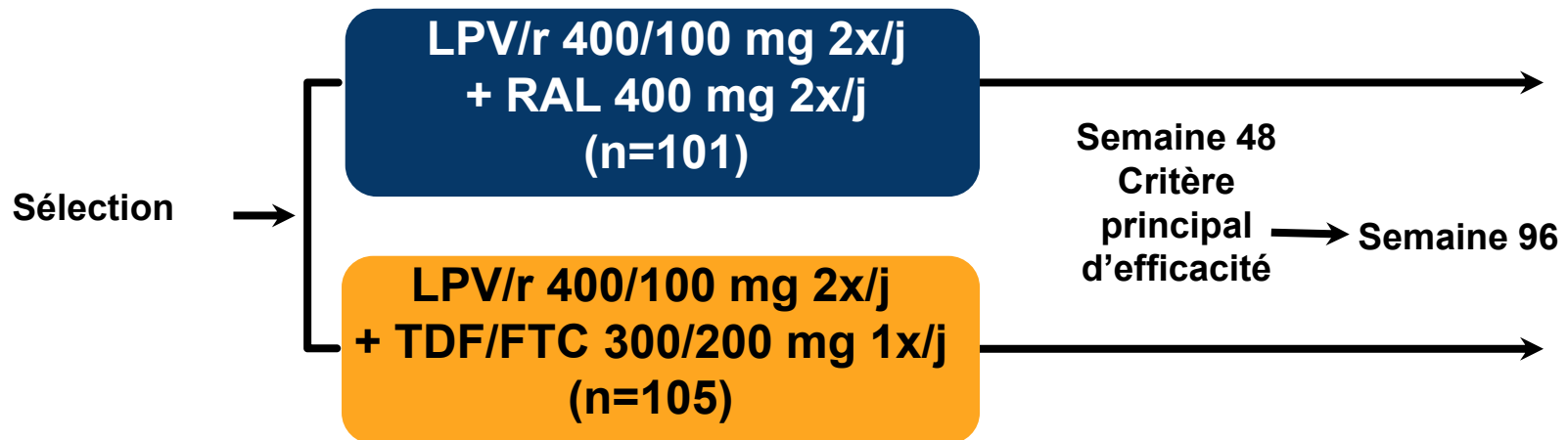
# Contexte

- Recommandations actuelles de prise en charge de l'infection à VIH chez le patient naïf d'ARV (Rapport Yéni 2010) : trithérapie incluant soit un IP/r soit un INNTI, en association avec 2 IN(t)TIs
- TDF/FTC est l'association d'IN(t)TIs la plus largement utilisée ; cependant, problèmes de toxicité rénale et osseuse constatés chez certains patients traités par des combinaisons contenant du TDF
- Nous rapportons ici l'évolution comparative des marqueurs osseux et rénaux sur 96 semaines (96S) dans l'étude PROGRESS, comparant LPV/r + RAL à LPV/r + TDF/FTC chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs d'ARV

# LPV/r + RAL versus LPV/r + TDF/FTC chez des Patients Naïfs d'ARV : Schéma de l'Etude PROGRESS

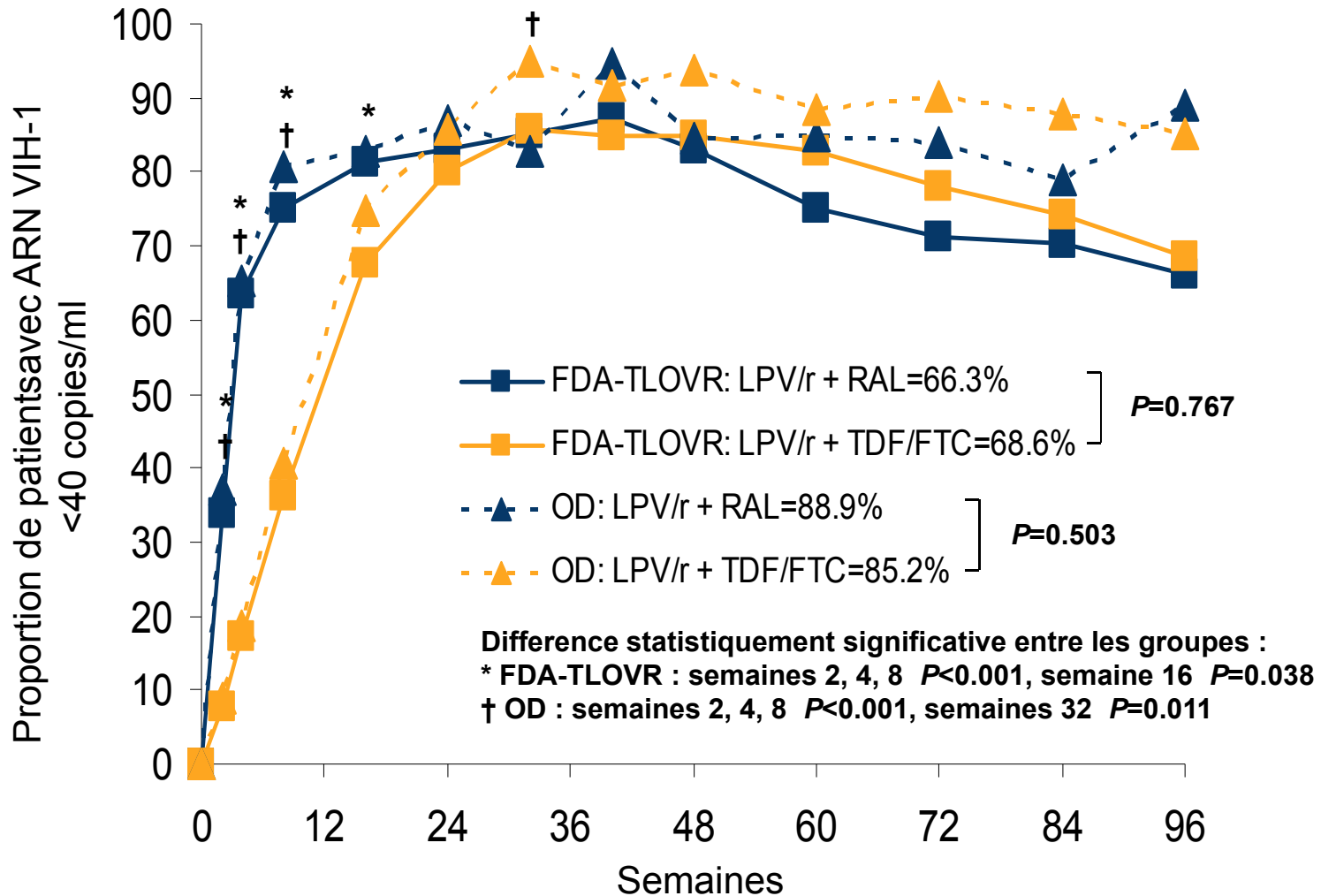
## Critères d'inclusion

- Infection à VIH-1.
- Naïf d'ARV.
- ARN VIH-1 > 1000 copies/ml.
- Aucun critère de restriction CD4



- Critère principal de réponse : ARN VIH-1 plasmatique < 40 copies/ml à la semaine 48 (TLOVR en ITT de la FDA)
- LPV/r + RAL non inférieur à LPV/r + TDF/FTC à 48S
  - Proportion de répondeurs à S48: LPV/r + RAL=83.2%, LPV/r + TDF/FTC=84.8%
  - $P=0.850$ , différence -1.6%, 95% IC -12.0%, 8.8%

# Proportion de Patients Répondeurs à 96 Semaines, FDA-TLOVR et PP (OD)



- Les variations de  $CD4^+$  par rapport à J0 étaient également similaires dans les 2 groupes de traitement

# Etude PROGRESS/ Analyse de la Densité Minérale Osseuse

## Méthodes

- Absorptiométrie biphotonique des rayons X (DEXA) réalisée à l'inclusion (J0), à S48 et à S96. Patients inclus dans l'analyse : au moins 2 DXA à J0 et S96. DXA à S48 non exigé pour l'analyse.
- Evaluations DXA : densité minérale osseuse totale (DMOt) et densité minérale osseuse vertébrale (DMOv).
- Analyse des DXA scans de façon centralisée par un expert en aveugle du traitement du patient.
- Variations en % entre J0 et S48, J0 et S96, analysées par ANOVA (test unilatéral).
- Relation entre les caractéristiques initiales et une diminution  $\geq 5.0\%$  de la DMOt de J0 à S96 évaluée par régression logistique.

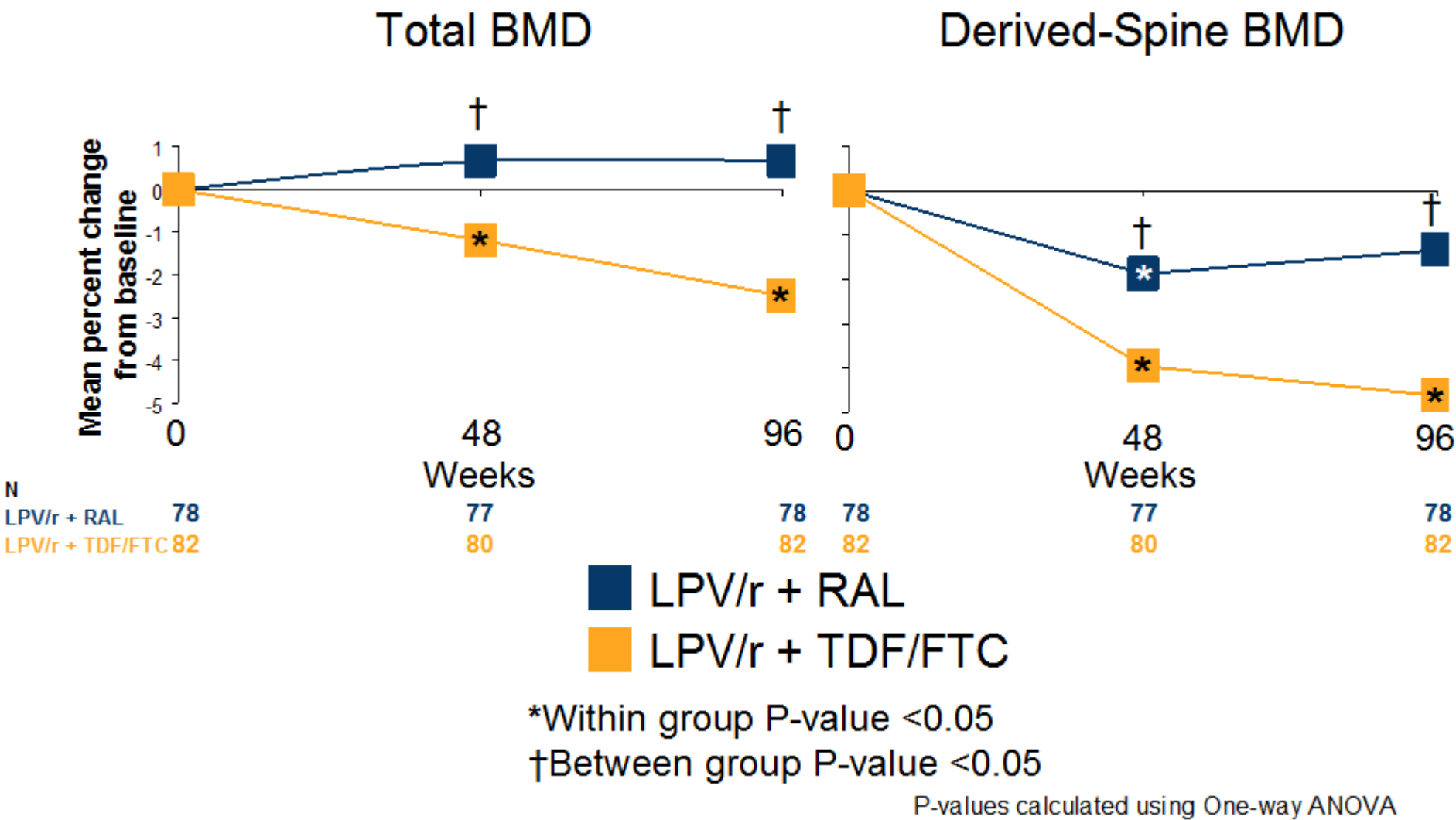
# Resultats (1)

## Caractéristiques Démographiques Initiales et de la Maladie VIH

| Variable  | LPV/r + RAL<br>(N=78) | LPV/r + TDF/FTC<br>(N=82) |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Hommes, n (%)   | 73 (93.6)             | 70 (85.4)                 |
| Race  |                       |                           |
| Blanc, n (%)  | 59 (75.6)             | 67 (81.7)                 |
| Noir, n (%)   | 15 (19.2)             | 15 (18.3)                 |
| Autre, n (%)  | 4 (5.1)               | 0                         |
| Age moyen $\pm$ SD, années                                | 40.0 $\pm$ 10.08      | 39.8 $\pm$ 11.34          |
| Poids moyen $\pm$ SD, kg                                  | 76.0 $\pm$ 14.85      | 75.8 $\pm$ 12.94          |
| BMI moyen $\pm$ SD, kg/m <sup>2</sup>                     | 24.7 $\pm$ 4.14       | 25.1 $\pm$ 3.95           |
| ARN VIH-1 moyen à J0, log <sub>10</sub> copies/ml (range) | 4.23<br>(2.0-6.0)     | 4.21<br>(2.7 – 6.0)       |
| Taux de CD4 <sup>+</sup> à J0/μl (range)                  | 299.1<br>(5 – 668)    | 304.3<br>(5 – 743)        |
| Tabac   |                       |                           |
| Fumeur, n (%)   | 39 (50.0)             | 35 (42.7)                 |
| Ex-Fumeur, n (%)  | 9 (11.5)              | 9 (11.0)                  |
| Non fumeur, n (%)   | 30 (38.5)             | 38 (46.3)                 |
| Alcool  |                       |                           |
| Buveur, n (%)   | 51 (65.4)             | 54 (65.9)                 |
| Ex-Buveur, n (%)  | 5 (6.4)               | 6 (7.3)                   |
| Non Buveur, n (%)   | 22 (28.2)             | 22 (26.8)                 |

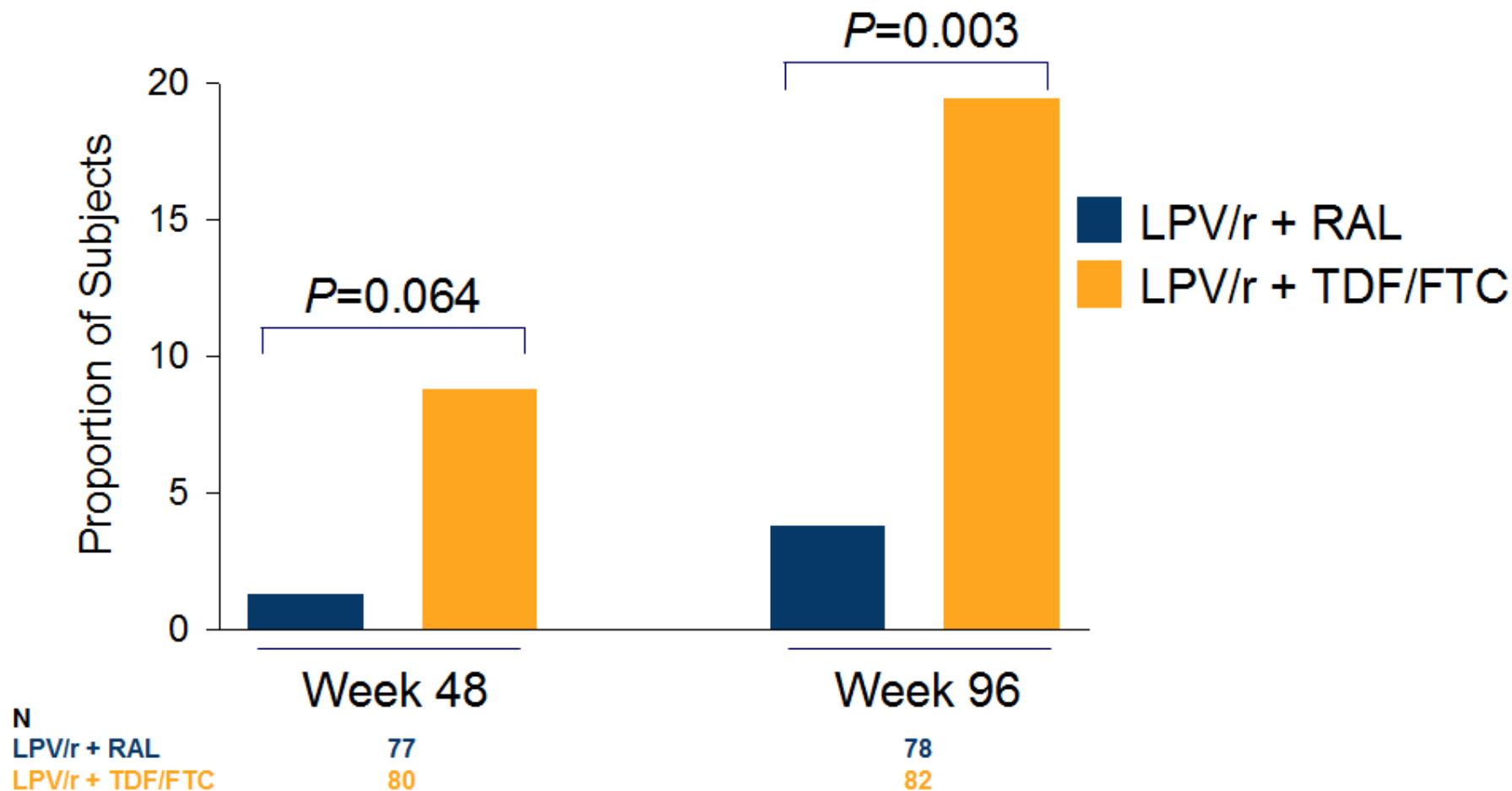
# Resultats (2)

Variation Moyenne de la Densité Minérale Osseuse par DXA à S48 et à S96



# Resultats (3)

Proportion de Patients avec une Diminution de la DMOt  $\geq 5\%$  par rapport à J0



P-values calculated using Fisher's exact test



# Resultats (4)

## Relation entre les Caractéristiques Initiales et une Diminution de la DMOt $\geq 5\%$ entre J0 et S96

| Caractéristiques Initiales                             | Association avec une Diminution $\geq 5\%$ de la DMOt |   |
|--|---|---|
|  | Analyse Univariée :<br>Odds Ratio (95% CI); P         | Analyse Multivariée :<br>Odds Ratio (95% CI); P |
| Traitement avec RAL (vs. TDF/FTC)                      | 0.17 (0.05, 0.59); P=0.006                            | 0.14 (0.04, 0.55); P=0.005                      |
| Age <40 années (vs. $\geq 40$ )                        | 0.29 (0.09, 0.91); P=0.033                            | 0.21 (0.06, 0.76); P=0.018                      |
| Sexe masculin  | 0.26 (0.08, 0.85); P=0.025                            | NS  |
| Race blanche (vs. non blanche)                         | 5.50 (0.71, 42.77); P=0.103                           | NS  |
| ARN VIH-1 $\geq 100,000$ copies/ml<br>(vs. <100,000)   | 2.44 (0.79, 7.59); P=0.123                            | NS  |
| CD4 <200 cellules/mm <sup>3</sup><br>(vs. $\geq 200$ ) | 3.48 (1.29, 9.34); P=0.014                            | 5.05 (1.45, 17.56); P=0.011                     |
| HOMA-IR  | 1.38 (1.02, 1.86); P=0.038                            | 1.48 (1.01, 2.16); P=0.044                      |
| IMC (g/cm <sup>2</sup> )                               | 0.03 (<0.001, 2.56); P=0.125                          | 0.002 (<0.001, 0.377); P=0.020                  |
| TNF R1 soluble (/100 pg/ml)                            | 1.10 (0.99, 1.22); P=0.084                            | NS  |

Facteurs à J0 significatifs en analyse univariée au  $P=0.15$  évalués en analyse multivariée. Les caractéristiques présentées ici étaient significatives au  $P=0.05$  en analyse multivariée.

Facteurs à J0 analysés mais non significatifs : Ethnicité hispanique, alcool, tabac, Hep C positif, années depuis le diagnostic VIH, IMC, phosphatase alcalines, (PA) variation à S4 et à S8 des PA, TNF R2 soluble, graisse tronculaire, graisse au niveau des membres, IL-6

# Etude PROGRESS / Analyse de la Fonction Rénale

## *Méthodes*

- Débit de filtration glomérulaire (DFGe) estimé en utilisant la clairance de la créatinine (ClCr) selon la formule de Cockcroft-Gault à J0 et S96.
- Patients inclus dans l'analyse : au moins valeurs de ClCr à J0 et S96. ClCr à S48 non exigée pour l'analyse.
- Créatinine sérique (Crs) obtenue à J0 et S96.
- Variations moyennes de J0 à S96 des paramètres de la fonction rénale comparées entre les groupes par ANOVA (test unilatéral).
- Valeurs de ClCr à J0, S48 et S96 classées selon différents niveaux (<60, 60- <90, ≥90 mL/min), et proportions de patients avec changement de catégorie de J0 à S48 et de J0 à S96 comparées entre les groupes par test de Fisher.

# Resultats (5)

## Fonction Rénale: Caractéristiques Démographiques Initiales et de la Maladie VIH

|  | LPV/R + RAL<br>(N=82) | LPV/R + TDF/FTC<br>(N=90) | P <sup>a</sup> |
|--|-----------------------|---------------------------|----------------|
| Age, années, Moyenne ± SD                                | 39.8 ± 10.13          | 39.9 ± 11.19              | 0.971          |
| ≥50 n (%)  | 10 (12.2)             | 15 (16.7)                 | 0.517          |
| Hommes , n (%)   | 76 (92.7)             | 76 (84.4)                 |                |
| Race n (%) <sup>b</sup>                                  |                       |                           | 0.716          |
| Blancs   | 62 (75.6)             | 71 (78.9)                 |                |
| Noirs  | 16 (19.5)             | 19 (21.1)                 |                |
| Autres   | 4 (4.8)               | 0                         |                |
| HCV +, n (%)   | 8 ( 7.9)              | 16 ( 15.2)                | 0.186          |
| ARN VIH-1, log <sub>10</sub> copies/ml, Moyenne ± SD     | 4.22 ± 0.788          | 4.24 ± 0.771              | 0.892          |
| <5 log <sub>10</sub> copies/ml, n (%)                    | 72 (87.8)             | 75 (83.3)                 | 0.517          |
| ≥5 log <sub>10</sub> copies/ml,                          | 10 (12.2)             | 15 (16.7)                 |                |
| Cellules T CD4I, cellules/mm <sup>3</sup> , Moyenne ± SD | 302.0 (149.04)        | 300.3 (167.76)            | 0.945          |
| <200, n (%)  | 17 (20.7)             | 25 (27.8)                 | 0.293          |
| ≥200   | 65 (79.3)             | 65 (72.2)                 | 0.775          |
| <50  | 7 (8.5)               | 6 (6.7)                   |                |
| ≥50  | 75 (91.5)             | 84 (93.3)                 |                |
| Diabète, n (%)   | 2 (2.4)               | 2 (2.2)                   | >0.999         |
| Hypertension, n (%)                                      | 10 (12.2)             | 15 (16.7)                 | 0.517          |
| Créatinine, mg/dl, Moyenne ± SD                          | 0.909 ± 0.181         | 0.895 ± 0.168             | 0.588          |
| DFGe, ml/min, Moyenne ± SD                               | 121.3 ± 36.97         | 119.4 ± 33.11             | 0.716          |

# Resultats (6)

## Variations Moyennes Significatives des Paramètres Biochimiques entre J0 et S96

| Variable                        |                  | LPV/r + RAL<br>(N=82)* | LPV/r + FTC/TDF<br>(N=90)* | P      |
|---------------------------------|------------------|------------------------|----------------------------|--------|
| Créatinine<br>mcmol/l           | J0               | 80.4                   | 79.1                       | 0.032  |
|                                 | Semaine 96       | 82.0                   | 84.7                       |        |
|                                 | Changement moyen | 1.6                    | 5.6                        |        |
| Clairance Créatinine<br>ml/min  | J0               | 121.3                  | 119.4                      | 0.035  |
|                                 | Semaine 96       | 119.9                  | 112.0                      |        |
|                                 | Changement moyen | -1.4                   | -7.4                       |        |
| Acide Urique<br>mcmol/l         | J0               | 353.1                  | 344.8                      | 0.024  |
|                                 | Semaine 96       | 347.0                  | 315.9                      |        |
|                                 | Changement moyen | -6.1                   | -29.0                      |        |
| Magnésium<br>mmol/l             | J0               | 0.844                  | 0.828                      | 0.016  |
|                                 | Semaine 96       | 0.835                  | 0.847                      |        |
|                                 | Changement moyen | -0.009                 | 0.019                      |        |
| Phosphatase<br>alcalines<br>U/L | J0               | 78.2                   | 72.8                       | <0.001 |
|                                 | Semaine 96       | 79.9                   | 87.3                       |        |
|                                 | Changement moyen | 1.7                    | 14.5                       |        |

\* Inclut les patients avec à la fois valeurs à J0 et à S96

# Resultats (7)

## Variation de la Clairance de la Créatinine (ClCr) et de la Créatinine Sérique entre J0 et S96

### Variation moyenne de la créatinine sérique de J0 à S96: ( $P=0.032$ )

LPV/r + RAL: +1.6 mcmol/L

LPV/r + TDF/FTC: +5.7 mcmol/L

### Variation moyenne de la ClCr de J0 à S96: ( $P=0.035$ )

LPV/r + RAL: -1.4 mL/min

LPV/r + TDF/FTC: -7.3 mL/min

|   | Semaine 48, n (%) |                 |              | Semaine 96, n (%) |                 |              |
|---|-------------------|-----------------|--------------|-------------------|-----------------|--------------|
|   | LPV/r + RAL       | LPV/r + TDF/FTC | P*           | LPV/r + RAL       | LPV/r + TDF/FTC | P*           |
| ClCr diminuée depuis J0 par $\geq 1$ catégorie  | 4/81<br>(4.9)     | 11/89<br>(12.4) | 0.108        | 5/81<br>(6.2)     | 14/89<br>(15.7) | 0.055        |
| ClCr $\geq 60$ à J0 et diminuée à $< 60$        | 0/81              | 0/89            | NA           | 0/81              | 1/89<br>(1.1)   | $> 0.999$    |
| ClCr améliorée depuis J0 par $\geq 1$ catégorie | 11/14<br>(78.6)   | 5/15<br>(33.3)  | <b>0.025</b> | 9/14<br>(64.3)    | 2/15<br>(13.3)  | <b>0.008</b> |
| ClCr $< 90$ à J0 et améliorée à $\geq 90$       | 10/14<br>(71.4)   | 4/15<br>(26.7)  | <b>0.027</b> | 8/14<br>(57.1)    | 2/15<br>(13.3)  | <b>0.021</b> |

\*Test de Fisher

Inclut des patients avec à la fois des valeurs à J0 et à S96

# Conclusion

- Par comparaison avec une trithérapie standard par LPV/r + FTC/TDF, on observe avec la bithérapie LPV/r + RAL :
  - Une efficacité non inférieure et une tolérance générale similaire sur 96 semaines
  - L'absence d'impact significatif sur la DMO totale et une diminution significative plus faible de la DMO vertébrale
  - Une plus faible diminution du DFGe
- Ces résultats justifient de poursuivre l'évaluation de cette stratégie d'épargne du TDF, basée sur la bithérapie LPV/r+RAL et font discuter de l'intérêt potentiel de ce traitement pour les patients à risque élevé de développer une maladie rénale chronique ou présentant des comorbidités rénales

## Remerciements

- aux patients et à leurs familles pour leur participation et leur soutien durant l'étude
- aux investigateurs de l'étude PROGRESS (M10-336)
- à l'équipe Abbott et au personnel de recherche qui a travaillé sur cette étude
- à Merck, qui a fourni le raltegravir

## Conflits d'intérêt

- ICC, RT, LF and MN sont employés des Laboratoires Abbott
- Le design, la conduite de l'étude, et le financement ont été fournis par Abbott.
- LC : Participation à board et symposium, interventions rémunérées, invitation congrès : Gilead, Jansen ViiV Healthcare, BMS, MSD, Abbott, Boehringer Ingelheim, Roche, Pfizer,
- PMG : participation à board et symposium pour BMS, Tibotec, Gilead, ViiV, Abbott, Vertex
- JR : Participation à board et symposium, interventions rémunérées, invitation congrès : Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen-Tibotec, MSD, Splicos, ViiV Healthcare