



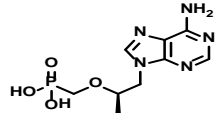
# Tolérance rénale et osseuse comparée entre ténofovir alafénamide (TAF) et ténofovir disoproxil fumarate (TDF)

Y. Yazdanpanah,<sup>1</sup> JM. Molina,<sup>2</sup> L. Cotte,<sup>3</sup> J. Reynes,<sup>4</sup> F. Ajana,<sup>5</sup>  
P. Sax,<sup>6</sup> M. Fordyce,<sup>7</sup>

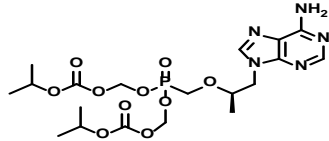
<sup>1</sup>CHU Bichat, Paris; <sup>2</sup>CHU Saint-Louis, Paris; <sup>3</sup>CHU Croix Rousse, Lyon; <sup>4</sup>CHU Gui de Chauliac, Montpellier; <sup>5</sup>CH Gustave Dron, Tourcoing; <sup>6</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, US; <sup>7</sup>Gilead Sciences, Inc., Foster City, USA

## Nouvelle prodrogue du Ténofovir

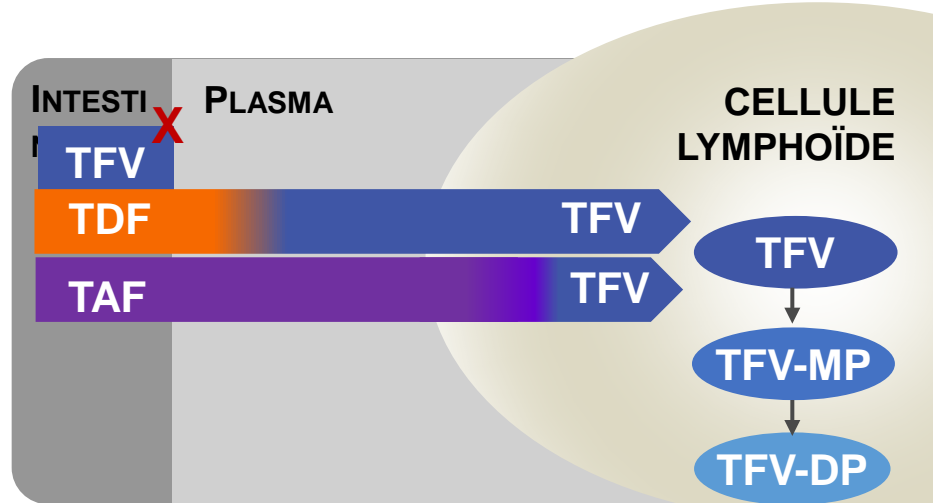
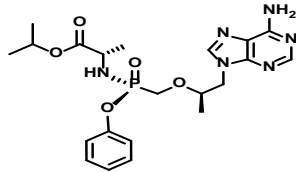
Ténofovir (TFV)



Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)



Ténofovir alafenamide (TAF)



Comparé au TDF 300 mg, TAF 25 mg génère 90% de TFV circulant dans le plasma en moins, tout en gardant une activité antivirale élevée

Ruane P, et al. JAIDS 2013; 63:449-54

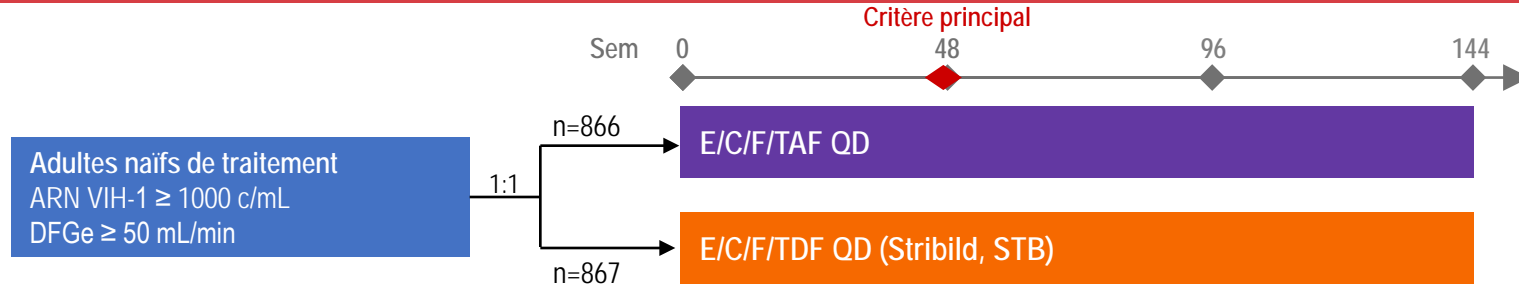
## Introduction

- Bien que puissant et généralement bien tolérée, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) est associé à une toxicité rénale et osseuse<sup>1-3</sup>
- Dans une étude de phase II comparative, TAF était associé à moins d'effets rénaux et osseux<sup>4</sup>
- Ces résultats doivent être confirmés par un essai clinique randomisé avec des critères d'analyse rénaux et osseux
  - Efficacité virologique d' E/C/F/TAF démontrée non-inférieure à E/C/F/TDF (Molina, JN1 2015, #COL05-01)

E/C/F, elvitégravir, cobicistat, emtricitabine.

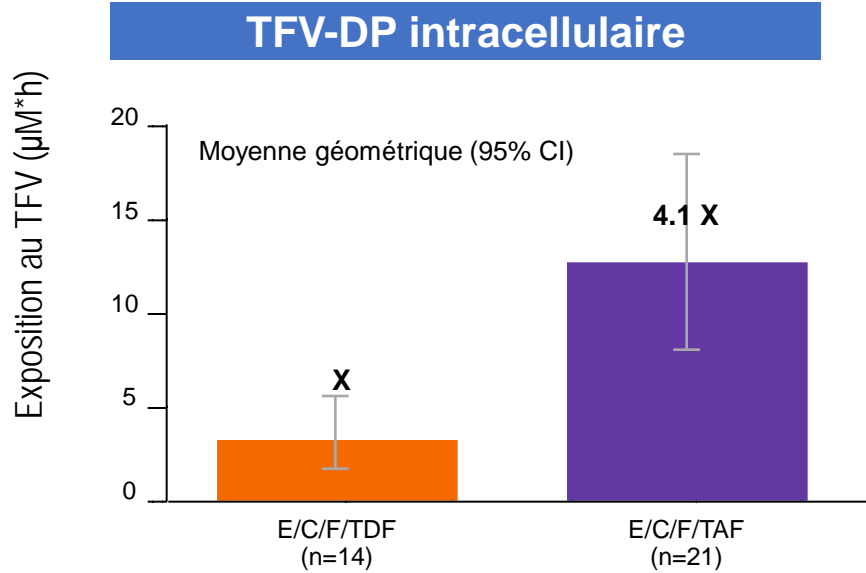
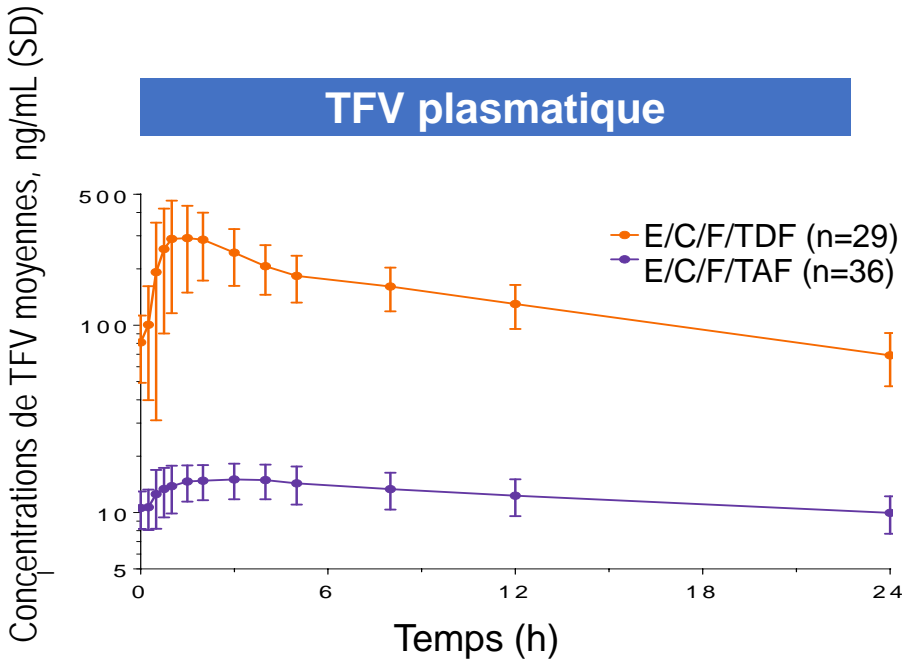
1. Mocroft AIDS. 2010 Jul 17;24(11):1667-78;
2. Morlat PLoS One. 2013;8:e66223;
3. Mccomsey J Infect Dis. 2011;203:1791-1801;
4. Sax PE.. et al. JAIDS 2014;67:52-58

## Schéma des études 104 et 111



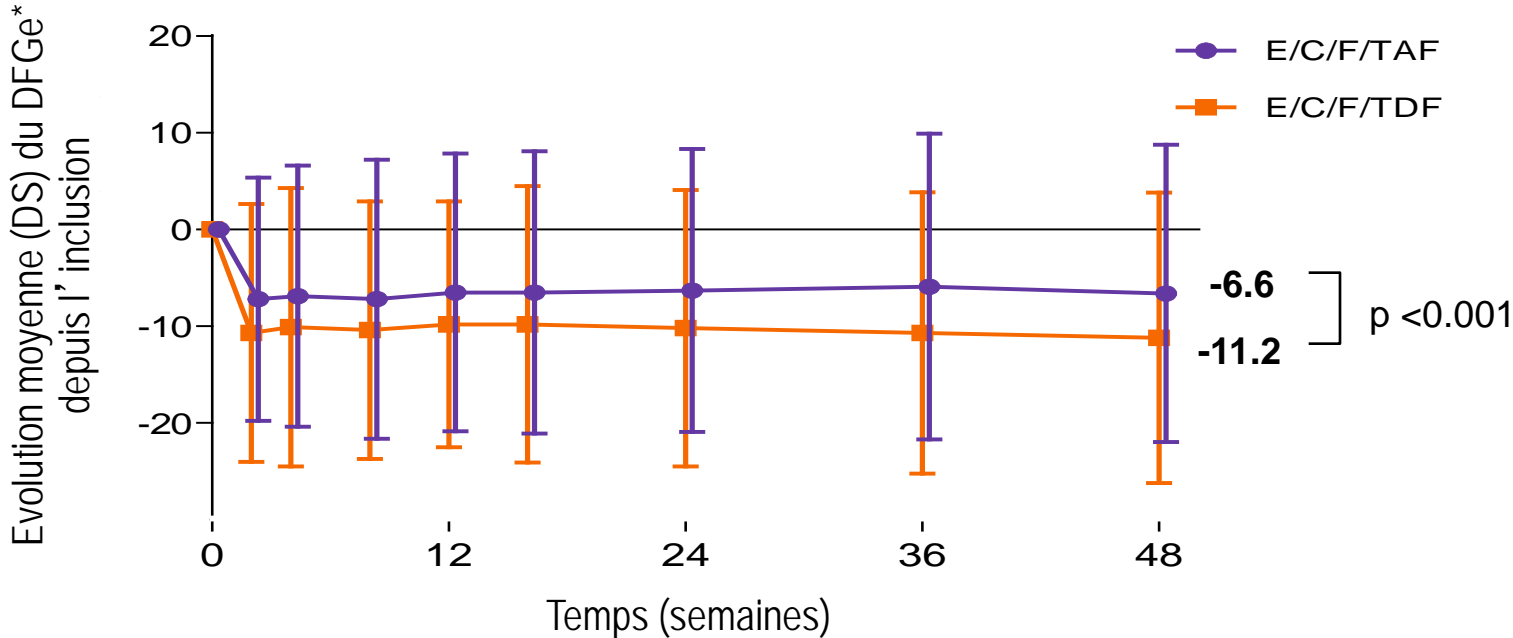
- Deux études de phase 3 randomisées, en double aveugle, double placebo
  - Etude 104 (Amérique du Nord, Europe, Asie), étude 111 (Amérique du Nord, Europe, Amérique latine)
  - Stratification sur l'ARN VIH-1, le taux de CD4 et la région géographique
- Critère principal : proportion de patients avec 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

# Concentrations plasmatiques de TFV et intracellulaires de TFV-DP



Etat d'équilibre TFV Pk	E/C/F/TDF n=29	E/C/F/TAF n=36	% Réduction
AUC <sub>tau</sub> moyenne, ng*h/mL (%CV)	3,410 (25)	297(20)	91

# Evolution du DFGe (Cockroft-Gault )



\*Cockroft-Gault (mL/min)

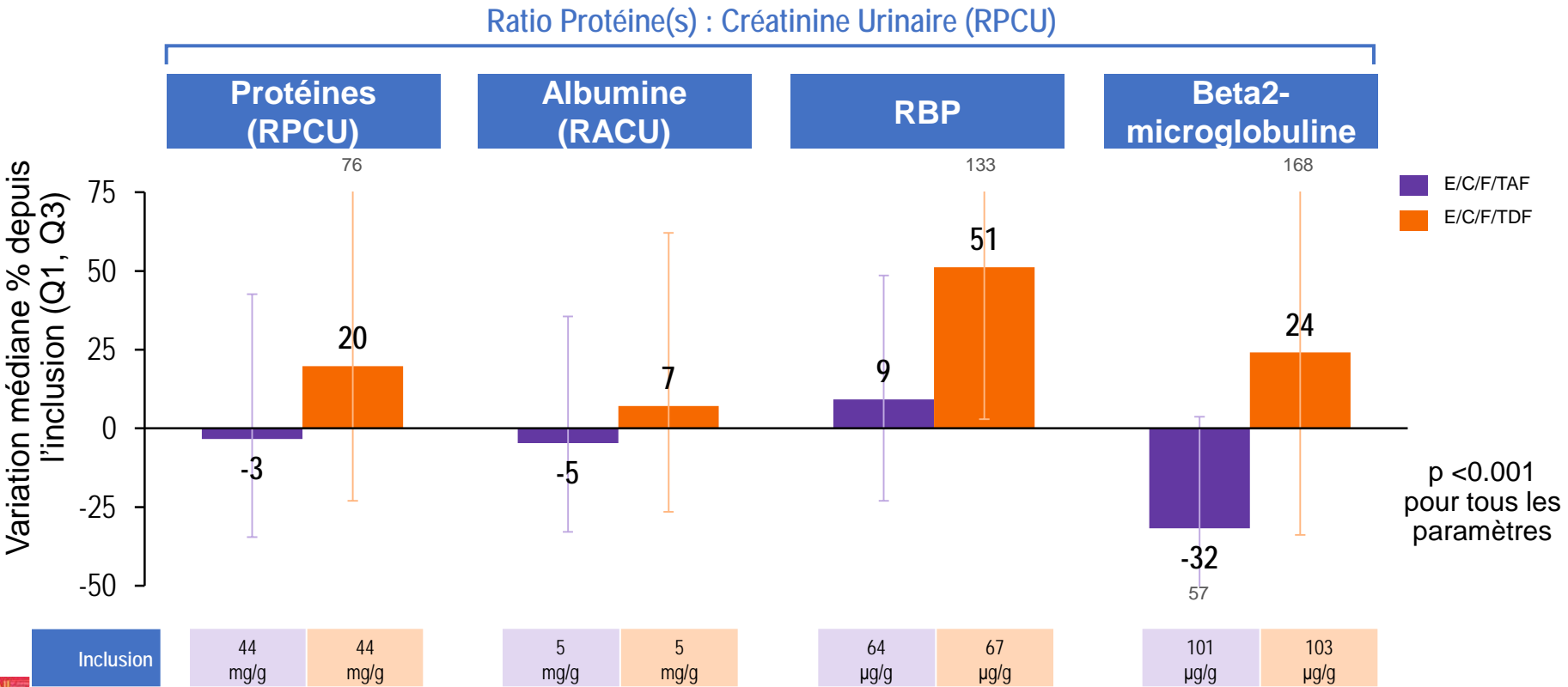
## Évènements indésirables rénaux et tubulopathies

	n (%)	E/C/F/TAF n=866	E/C/F/TDF n=867
Évènements	Évènements indésirables rénaux conduisant à l'arrêt du traitement	0	4 (0.5)*
	Tubulopathie / syndrome de Fanconi	0	0
Anomalies biologiques	Tubulopathie infra clinique <sup>†</sup>	0	1 (0.1)
	Créatininémie ( $\Delta$ élévation $\geq 35.4$ $\mu\text{mol/L}$ )	0	0
	Hypophosphatémie (baisse $\geq 1$ grade)	3 (0.3)	4 (0.5)
	Glycosurie normoglycémique (augmentation $\geq 1$ grade glycosurie et glycémie $\leq 5.55$ mmol/L)	0	2 (0.2)
	Protéinurie (augmentation $\geq 2$ grades)	2 (0.2)	2 (0.2)

\*Insuffisance rénale (2), baisse du DFGe (1), néphropathie (1).

<sup>†</sup>Anomalies confirmées dans deux catégories à 2 points de visite post-inclusion.

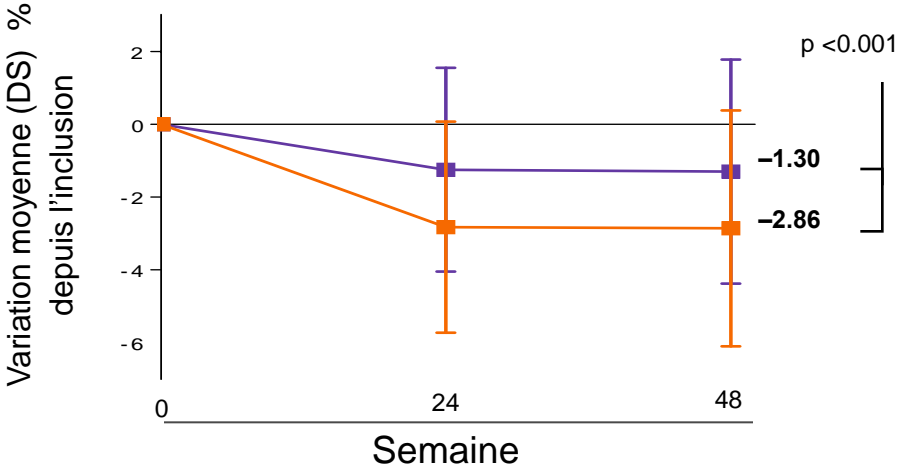
## Evolution de la protéinurie quantitative à la semaine 48



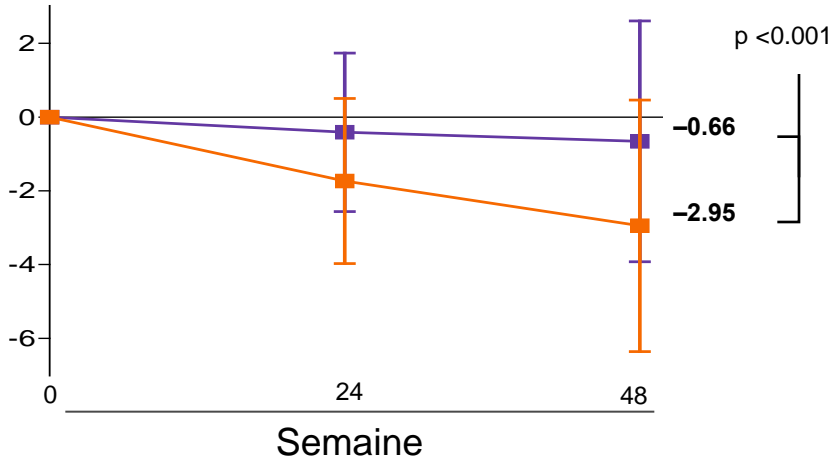


# Evolution de la DMO (hanches et rachis) jusqu' à la semaine 48

**Rachis**



**Hanches**



E/C/F/TAF, n	845	797	784
E/C/F/TDF, n	850	816	773

E/C/F/TAF, n	836	789	780
E/C/F/TDF, n	848	815	767

# Evolution de la DMO (hanches et rachis) jusqu' à la semaine 48

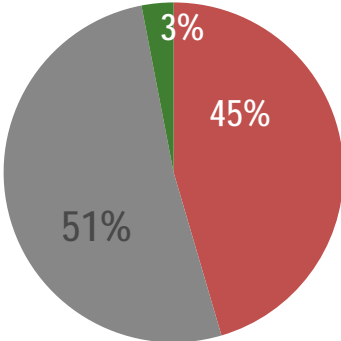
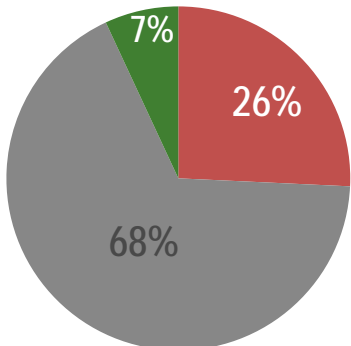
Variation de DMO

- ≥3% de gain
- gain ou perte <3%
- ≥3% de perte

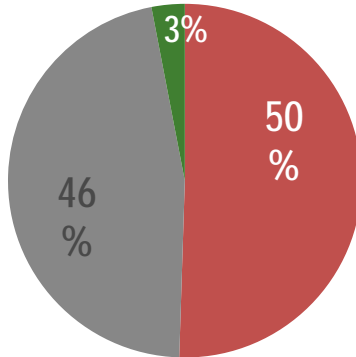
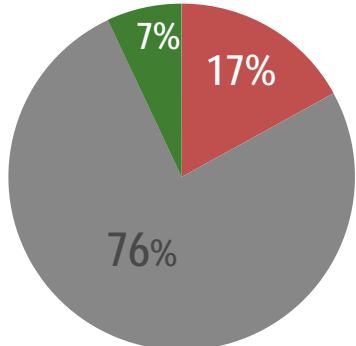
**E/C/F/TAF (N=845)**

**E/C/F/TDF (N=850)**

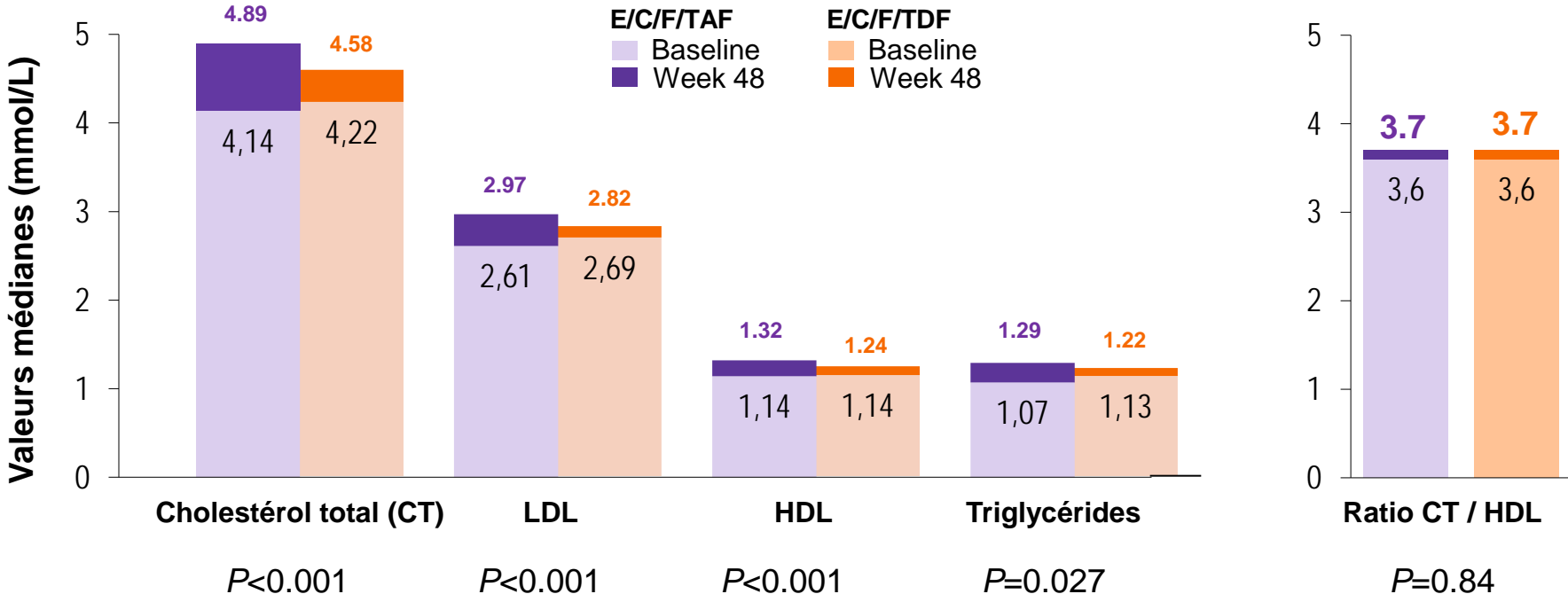
## Rachis



## Hanche



## Paramètres lipidiques à la semaine 48



Patients initiant un traitement hypolipémiant: 3.6% E/C/F/TAF vs 2.9% E/C/F/TDF ( $P=0.42$ ).

## Conclusions

- Dans ces deux essais randomisés, les critères spécifiques rénaux et osseux ont confirmé le profil favorable du TAF<sup>1</sup>
- Comparé à TDF, TAF a démontré:
  - Aucun arrêt pour évènement indésirable rénal
  - Une décroissance du DFGe significativement moindre
  - Significativement moins de protéinurie, d'albuminurie, de protéinurie tubulaire
  - Significativement moins d'impact sur la DMO au rachis et à la hanche
  - Une augmentation des lipides
- L'explication la plus probable de ces différences est l'exposition plasmatique 90% moindre avec TAF vs TDF

## Données supplémentaires sur TAF

- Pour des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (DFGe = 30-69 mL/min) changeant de traitement pour E/C/F/TAF, la DMO et les marqueurs de la maladie rénale se sont améliorés jusque S48 (Katlama, JNl 2015, Poster #VIH-07)

# Remerciements aux investigateurs, à l' équipe de recherche et aux patients

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 Ratanasuwana, 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 Shablau, 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 financée par Gilead Sciences.