

Tolérance du ténofovir alafénamide (TAF) chez l'insuffisant rénal

C Katlama¹, L Cotte², A Pozniak³, J Arribas⁴, SK Gupta⁵, FA Post⁶, MW Fordyce⁷

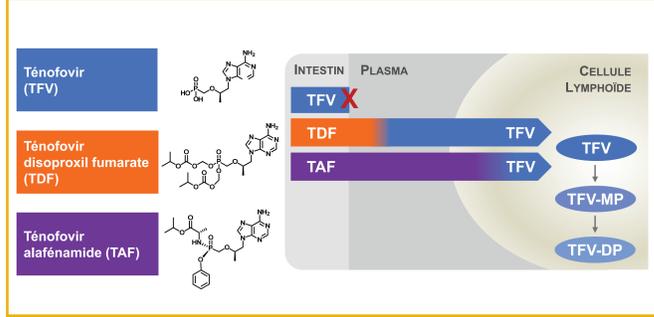


Journées Nationales d'Infectiologie
10-12 juin 2015
Nancy

¹CHU Pitié Salpêtrière, Paris, France; ²CHU Croix Rousse, Lyon, France; ³Chelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust, Londres, UK; ⁴Hospital Universitario La Paz, Madrid, Espagne; ⁵Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA; ⁶King's College Hospital NHS Foundation Trust, Londres, UK; ⁷Gilead Sciences Inc., Foster City, USA

Introduction

Figure 1. Tenofovir Alafénamide (TAF, GS-7340) Nouvelle prodrogue du ténofovir



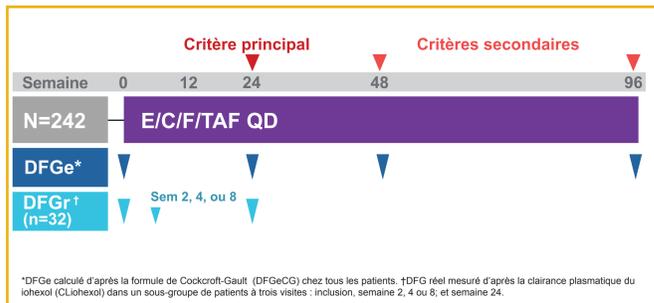
- TDF a été associé à une toxicité rénale et osseuse cliniquement significative¹⁻³
- Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 50 mL/min
- Stribild (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/TDF [E/C/F/TDF]) ne doit pas être initié chez les patients ayant un DFGe < 70 mL/min
- En comparaison à TDF 300 mg, une réduction de 90% de la concentration plasmatique en TFV est obtenue avec TAF à une dose de 25 mg, tout en maintenant une activité antivirale élevée⁴
- Dans 2 études de phase 3 randomisées, en aveugle comparant E/C/F/TAF vs E/C/F/TDF⁵
 - E/C/F/TAF s'est avéré non-inférieur à E/C/F/TDF⁵
 - Les variations des critères pré-spécifiés de tolérance rénale (créatinine sérique, protéinurie apparue sous traitement) et osseuse (densité minérale osseuse [DMO]) à la hanche et au rachis) étaient significativement moins importantes avec E/C/F/TAF par rapport à E/C/F/TDF⁶

Objectif de l'étude

- Évaluer la tolérance et l'efficacité de la trithérapie à comprimé unique E/C/F/TAF chez des patients infectés par le VIH-1 ayant une insuffisance rénale légère à modérée

Méthodes

Figure 2. Schéma de l'étude



- Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, de 96 semaines (NCT01818596)
- Des patients adultes avec une charge virale indétectable et un DFGe_{CG} stable (30–69 mL/min) ont remplacé leur traitement comportant ou non du TDF par E/C/F/TAF, en ouvert
- Les données d'efficacité et de tolérance à la semaine 48 sont présentées ici, incluant des tests de la fonction rénale et la DMO
- Le DFGe réel (DFGr) a été mesuré par clairance du iohexol dans un sous-groupe de patients

Principaux critères d'inclusion:

- taux de CD4 ≥ 50 cellules/mm³
- absence d'infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C
- ARN VIH-1 : charge virale indétectable : < 50 copies/mL depuis ≥ 6 mois

Critère principal de tolérance:

- Variation du DFGe entre l'inclusion et la semaine 24

Critères secondaires

- Efficacité et tolérance jusqu'à la semaine 48
- Proportion de patients avec un ARN VIH-1 < 50 copies/mL

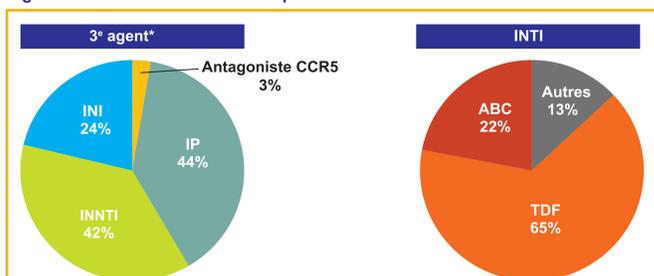
Résultats

Tableau 1. Caractéristiques à l'inclusion

	DFGe à l'inclusion		Total N = 242
	< 50 mL/min n=80	≥ 50 mL/min n=162	
Âge médian, années (EIQ)	59 (52, 66)	58 (51, 64)	58 (52, 65)
Age ≥ 65 ans, n (%)	25 (31)	38 (23)	63 (26)
Sexe féminin, n (%)	21 (26)	29 (18)	50 (21)
Race noire ou origine africaine, %	18	19	18
ARN VIH-1 < 50 copies/mL, %	98	98	98
Taux de CD4 médian, cellules/mm ³	622	635	632
Traitement par TDF juste avant le switch, %	58	69	65
Hypertension artérielle, %	50	34	39
Diabète, %	15	13	14
DFGe _{CG} médian, mL/min	43	60	56
DFGe _{CKD-EPI, créatinine} médian, mL/min/1,73 m ² *	45	58	54
DFGe _{CKD-EPI, cystatine C} médian, mL/min/1,73 m ² †	57	77	70
Protéinurie à la bandelette de grade 1 ou 2, %‡	44	27	33
Protéinurie cliniquement significative, %§	56	35	42
Albuminurie cliniquement significative, %¶	64	42	49

*Equation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) pour le DFGe à partir de la créatinine sérique (DFGe_{CKD-EPI, créatinine}); ajusté pour l'âge, le sexe et la race.
†Equation CKD-EPI pour le DFGe à partir de la cystatine C (DFGe_{CKD-EPI, cystatine C}); ajusté pour l'âge et le sexe.
‡Grade 1 (1+ à la bandelette), Grade 2 (2-3+ à la bandelette).
§Ratio protéinurie/créatininurie (UPCR) > 200 mg/g.
¶Ratio albuminurie/créatininurie (UACR), correspondant à une microalbuminurie, ≥ 30 mg/g.

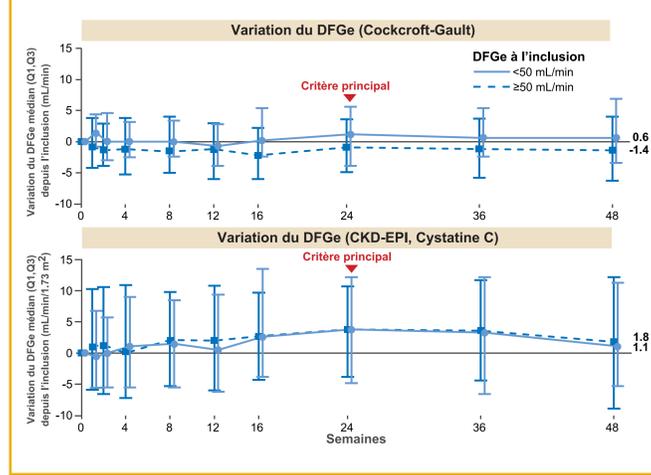
Figure 3. Traitement antirétroviral précédent le switch vers E/C/F/TAF



*Certains traitements ont inclus > 1 troisième agent; c'est pourquoi le pourcentage total est > 100%.

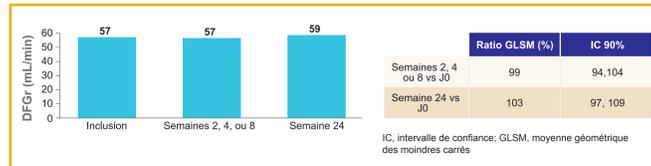
Résultats

Figure 4. Variation du DFGe de l'inclusion jusqu'à la semaine 48



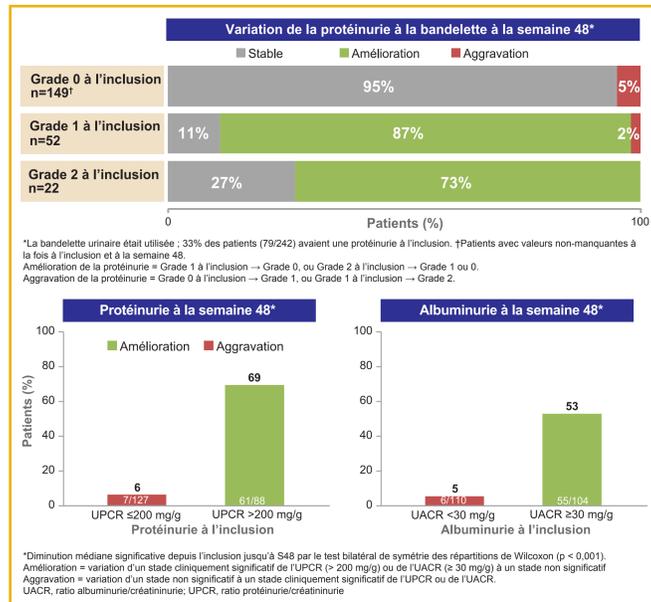
- A la semaine 24, la variation médiane du DFGe_{CG} (Q1, Q3) depuis l'inclusion était de -0,4 (-4,8, 4,5) mL/min et celle du DFGe_{CKD-EPI, cystatine C} était de 3,8 (-4,8, 11,2) mL/min/1,73 m²
- Il n'y a pas eu de différence significative du DFGe_{CG} ou du DFGe_{CKD-EPI, cystatine C} jusqu'à la semaine 48

Figure 5. DFGe réel par clairance du iohexol (n = 32)



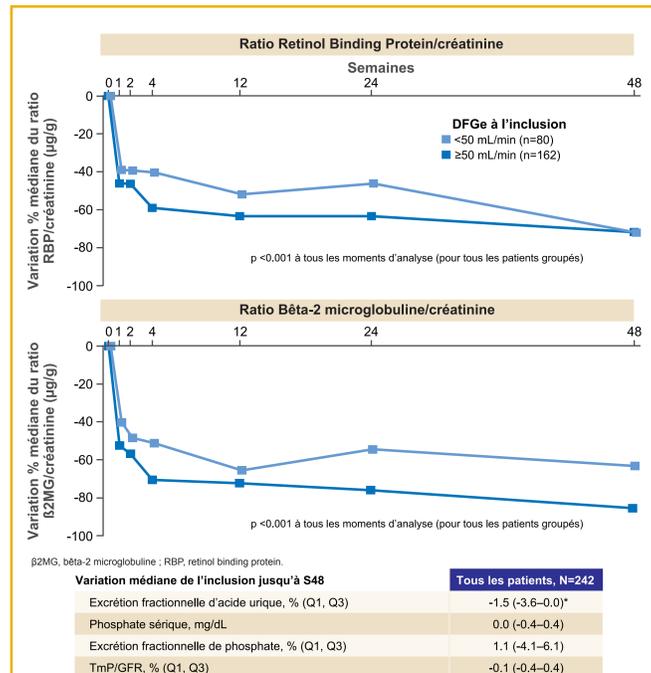
- Intervalle prédéfini d'absence d'altération de 80–125% (GLSM)
- Le DFGe réel n'a pas varié sur 24 semaines de traitement
- Il n'y a pas eu de différence entre les patients ayant un DFGe_{CG} < 50 vs ≥ 50 mL/min à l'inclusion, ni entre ceux ayant reçu du TDF vs absence de traitement par TDF avant le switch vers E/C/F/TAF (données non présentées)

Figure 6. Variations de la protéinurie et de l'albuminurie de l'inclusion jusqu'à la semaine 48



- Davantage de patients ayant une protéinurie à la bandelette à l'inclusion ont présenté une amélioration de cette protéinurie
- Diminution de la prévalence de la protéinurie et de l'albuminurie cliniquement significatives

Figure 7. Evaluation de la fonction tubulaire rénale

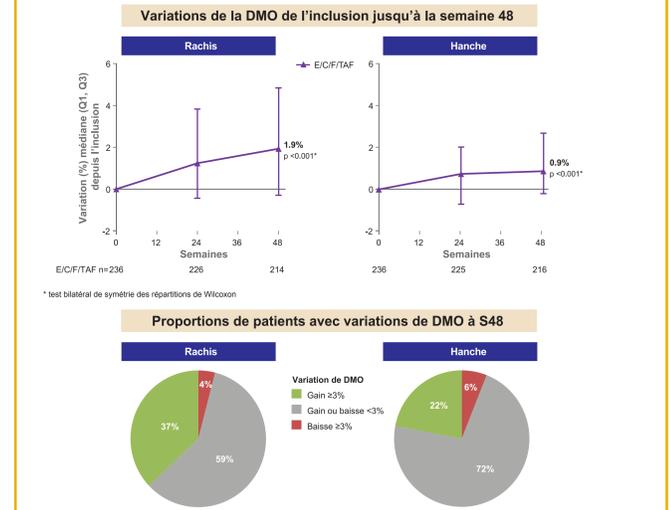


	Tous les patients, N=242
Excrétion fractionnelle d'acide urique, % (Q1, Q3)	-1.5 (-3,6-0,0)*
Phosphate sérique, mg/dL	0,0 (-0,4-0,4)
Excrétion fractionnelle de phosphate, % (Q1, Q3)	1,1 (-4,1-6,1)
TmP/GFR, % (Q1, Q3)	-0,1 (-0,4-0,4)

*Variation significative depuis l'inclusion par le test bilatéral de symétrie des répartitions de Wilcoxon; p < 0,001. TmP/GFR, ratio réabsorption tubulaire maximale de phosphate (TmP) / DFGe.

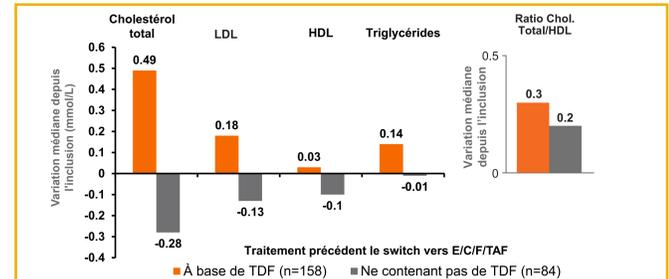
- Des améliorations significatives des ratios retinol binding protein/créatinine et β2-microglobuline/créatinine urinaires, et des taux d'excrétion fractionnelle d'acide urique ont été observées (p < 0,001 pour tous ces paramètres)

Figure 8. Variation de la densité minérale osseuse au rachis et à la hanche



- Les variations médianes (Q1, Q3) en pourcentage de DMO à la hanche et au rachis entre l'inclusion et S48 étaient respectivement de 0,9% (-0,3, 2,7) et 1,9% (-0,3, 4,3)

Figure 9. Variations des paramètres lipidiques à la semaine 48



- Les taux de lipides à jeun ont diminué chez les patients qui recevaient un traitement ne contenant pas de TDF avant le switch vers E/C/F/TAF, tandis que ces taux ont augmenté chez les patients dont le traitement précédent le switch vers E/C/F/TAF contenait du TDF

Résultats virologiques à la semaine 48 (analyse FDA Snapshot)

- 92% (222 patients) ont maintenu une charge virale VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48
- Données virologiques non disponibles pour 7% (17 patients)
 - 7 patients ont arrêté le traitement pour événement indésirable (EI) jusqu'à la semaine 48 : 1 pour insuffisance rénale (voir ci-dessous), 1 pour diarrhées, 1 pour suffocations, 1 pour fatigue/douleur/prurit, 1 pour arthralgies/gonflement des articulations, 1 pour troubles du sommeil, 1 pour cancer de la vessie
 - Après la semaine 48, 1 patient est décédé (arrêt cardio-respiratoire) et 1 autre patient a arrêté le traitement pour insuffisance rénale chronique (voir ci-dessous)
 - 7 patients ont arrêté pour d'autres raisons, avec une dernière charge virale disponible < 50 copies/mL (perdus de vue, non-observance, violation de protocole, ou arrêt à la demande de l'investigateur)
 - 3 patients avaient des données manquantes dans la fenêtre autour de la semaine 48
- 1% (3 patients) ont connu un échec virologique
- 2 patients ont présenté des résistances
 - 1 patient avec un nouveau ARN VIH-1 < 50 copies/mL sous E/C/F/TAF avant le switch pour un nouveau traitement
 - 1 patient avec un ARN VIH-1 < 400 copies/mL sous E/C/F/TAF, avec des résistances aux INTI et IP identiques à celles du génotype historique antérieur à l'étude
 - 1 patient a pris des antirétroviraux supplémentaires (rilpivirine/emtricitabine/TDF) jusqu'au jour 67 (violation de protocole)
 - Ce patient a ensuite maintenu un ARN VIH-1 < 50 copies/mL sous E/C/F/TAF seul jusqu'à la semaine 48

Tableau 2. Événements indésirables survenus chez ≥ 5% des patients jusqu'à la semaine 48

Patients, %	DFGe à l'inclusion		Total N=242
	< 50 mL/min n=80	≥ 50 mL/min n=162	
Diarrhées	13	11	11
Arthralgies	8	10	9
Infection des voies aériennes supérieures	3	12	9
Bronchite	9	8	8
Ostéopénie*	11	7	8
Nausées	6	9	8
Céphalées	3	9	7
Douleur des extrémités	5	8	7
Douleur dorso-lombaire	4	8	7
Vertiges	10	4	6
Fatigue	5	6	6
Kyste rénal	6	6	6
Toux	5	6	6

*sur 19 patients, 16 avaient une ostéopénie à l'inclusion; les 3 autres ont eu une ostéopénie comme EI rapportée dans les 12 jours suivant le switch vers E/C/F/TAF.

- Diarrhées (9%), arthralgies (8%), et bronchite (8%) étaient les événements indésirables les plus fréquemment rapportés
- Les événements indésirables, leur grade et leur fréquence étaient similaires chez les patients avec un DFGe < 50 vs ≥ 50 mL/min à l'inclusion
- 2 patients (0,8%) ont arrêté le traitement pour diminution du DFGe d'après le DFGe_{CG} et DFGe_{CKD-EPI, cystatine C} sans signe de tubulopathie
 - 1 patient avec hypertension artérielle instable, possiblement liée à la prise concomitante de ramipril et valsartan avec le médicament de l'étude
 - 1 patient pour lequel la diminution du DFGe était probablement consécutive à la progression de sa maladie rénale chronique liée à une hypertension artérielle, et non pas liée au médicament de l'étude
- Aucun patient n'a développé de tubulopathie rénale proximale ni de syndrome de Fanconi

Conclusions

- Cette étude est la première à évaluer une trithérapie à comprimé unique (STR) sans ajustement de posologie chez des patients ayant un DFGe entre 30 et 69 mL/min, et dans laquelle la moyenne d'âge à l'inclusion est de 58 ans
- 92% des patients ont maintenu un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48
- Le switch vers E/C/F/TAF a été associé à une absence de variation du DFGe réel, à une diminution de la protéinurie et des marqueurs de la fonction tubulaire rénale proximale, et à une amélioration de la densité minérale osseuse à la hanche et au rachis
- Les événements indésirables, leur grade et leur fréquence étaient similaires chez les patients avec un DFGe < 50 vs ≥ 50 mL/min à l'inclusion
- Ces résultats à 48 semaines démontrent l'efficacité et la bonne tolérance rénale et osseuse du STR E/C/F/TAF dans le traitement des patients infectés par le VIH avec une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe 30–69 mL/min)

Remerciements et Références

Les auteurs remercient les investigateurs, l'équipe de l'étude, et tous les patients qui ont participé à l'étude GS-US-292-0112. Cette étude a été financée par Gilead Sciences, Inc.

- DeJesus E, et al. Lancet 2012;379:2429-38; 2. Gallant JE, et al. J Infect Dis 2013;208:32-39; 3. Sax PE, et al. Lancet 2012;379:2439-48; 4. Ruane P, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63:449-5; 5. Wohl D, et al. CROI 2015, Abstract 113L. 6. Sax P, et al. CROI 2015, Abstract 143L.

Investigateurs de l'étude

J Andrade-Villanueva, J Arribas, A Avihingsanon, J Barzak, P Benson, M Bloch, R Bolan, I Brar, F Brediek, T Campbell, K Casey, P Chetoshvili, A Clarke, C Cohen, L Cotte, C Chobol, D Cunningham, C Dettz, R Diener, C Fichtenbaum, D Fish, J Flynn, S Folanowski, F Garcia, J Galloway, R Grossberg, S Gupta, T Hawkins, K Henry, T Jefferson, R Kalyan, C Katlama, S Kenner, A Kraljic, S Kumburkovic, D Kwon, E Koenig, S Lewis, K Lichtenstein, C Marberg, C McDonald, J McGowan, J McMahon, A Mills, T Mudrova, E Negrado, A Pozniak, D Post, A Pozniak, D Pridmore, F Post, A Pozniak, D Pridmore, M Ramagosa, W Ratanasawan, G Richmond, R Roberts, N Ryan, P Ruane, A Scaletta, G Schenker, S Schneider, P Shalt, W Short, J Sim, L Sloan, C Stein, J Stephens, P Teas, D West, T Wells.