

# Meilleur de...

## The 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

*Seattle, Etats-Unis*



# CROI 2023

# CROI 2023

Avec le soutien  
institutionnel de



**GILEAD**

**Du 19 au 22 février 2023**

*Le contenu du compte rendu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité. Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.*

# Déclaration publique de liens d'intérêts

- **Au cours des 5 dernières années:**
- Invitation congrès: Viiv, Gilead, Pfizer
- Institutionnel : Expert ANSM – Commission sécurisation des médicaments, formation restreinte aux interactions médicamenteuses

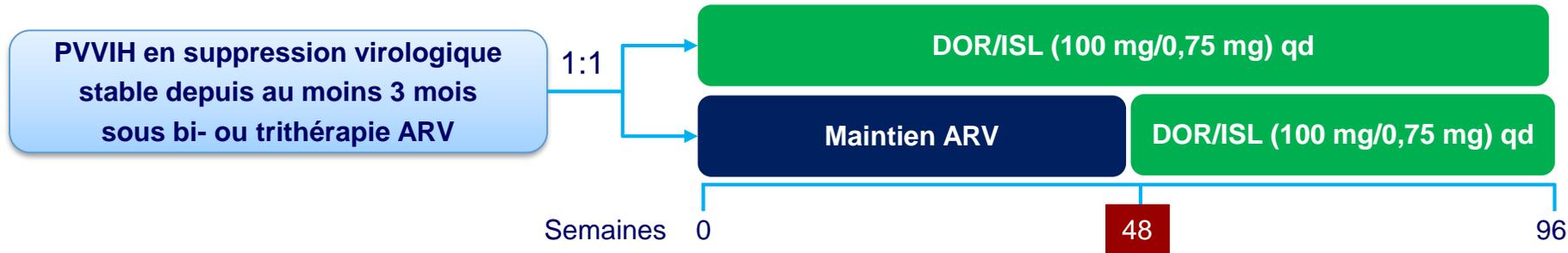


# Traitements antirétroviraux



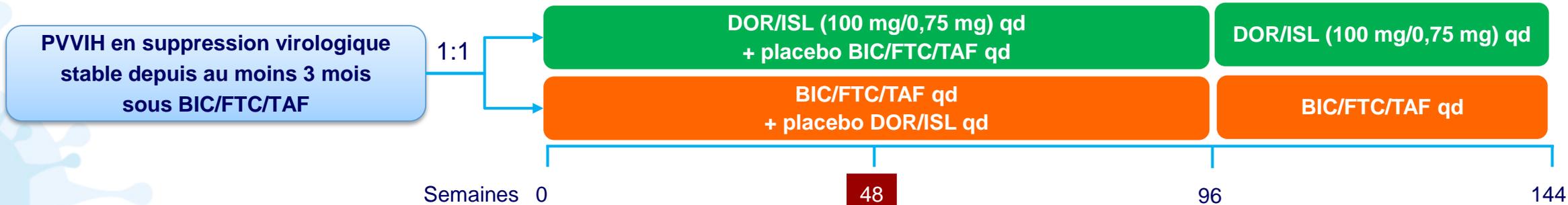
# DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) qd en switch : résultats S48 des essais de phase 3 P017 et P018 (1)

- **Rappels ISL : nouvelle classe les inhibiteurs de translocation (INTTI)** Actif VIH-1 habituellement résistant aux INTI et INNTI et longue demi-vie intracellulaire (~190 h) (ISL-TP)
- RCT phase 3 de non infériorité avec switch vers DOR 100 mg + ISL 0,75 mg qd
- VIH-1, CV < 50 c/ml, sans ATCD d'échec virologique ni de résistance connue à DOR, ni infection VHB active
- **Essai MK-8591A P017 : essai ouvert**



→ N=672, hommes : 63 %, âge moyen : 45 ans, sous IP : 14 %, INI : 52 %, INNTI : 34 %, CD4 < 350/mm<sup>3</sup> : 8 %, durée médiane ARV : 2,7 ans

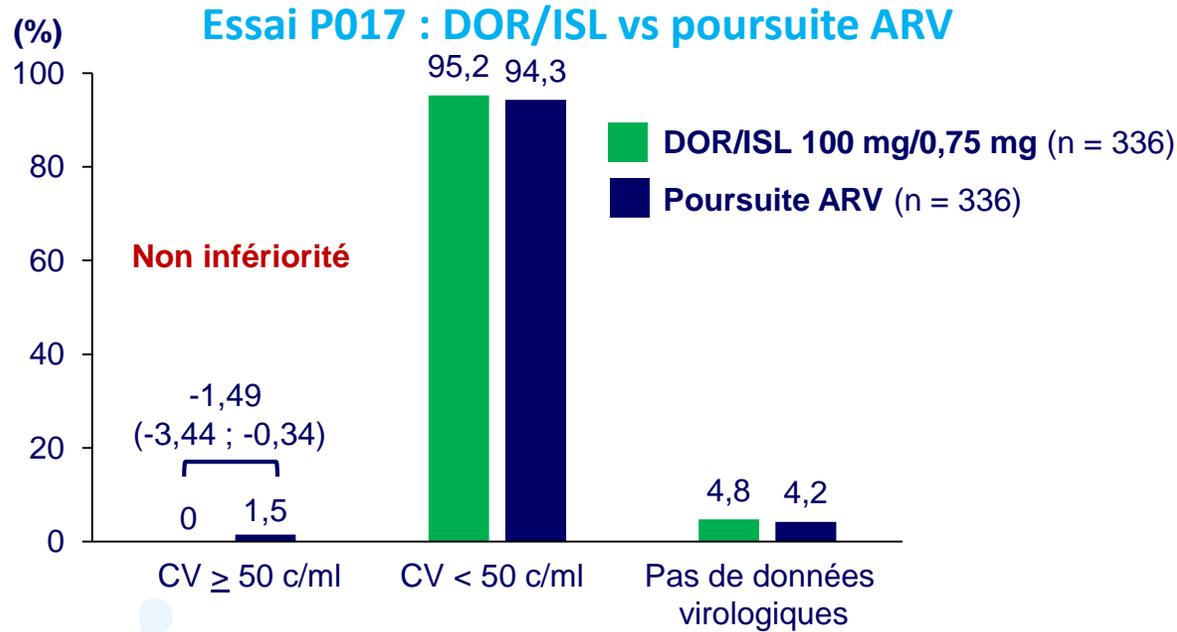
- **Essai MK-8591A P018 : essai double aveugle**



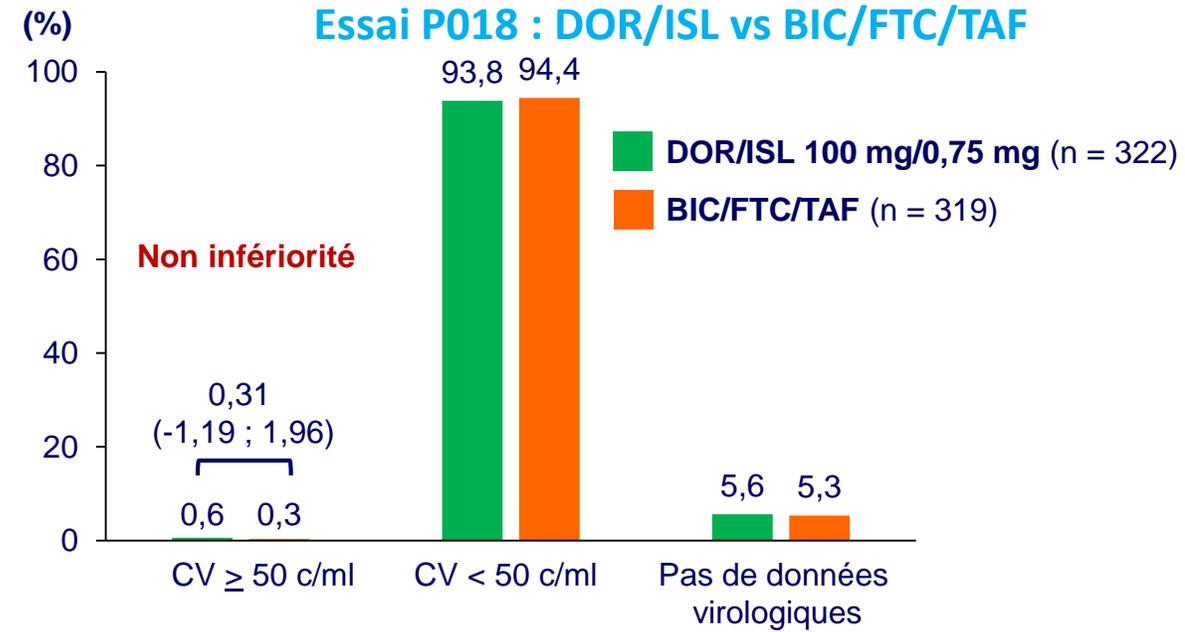
→ N=641 patients randomisés, hommes : 71 %, âge moyen : 48 ans, CD4 < 350/mm<sup>3</sup> : 11 %, durée médiane BIC/FTC/TAF : 15 mois

## Efficacité virologique à S48

- Critère principal : CV  $\geq$  50 c/ml à 48 (Snapshot FDA), marge non infériorité : 4 %



Aucun échec virologique sous DOR/ISL



1 échec virologique (CV confirmée  $\geq$  200 c/ml) sous DOR/ISL à S12 : pas de résistance détectée à DOR et ISL, Concentration plasmatique d'ISL non détectable à S12

## Evolution moyenne CD4 entre J0 et S48

-30,3 (-0,7%) vs +38,8/mm<sup>3</sup>  
Différence : -64,7 (IC 95 % : -95,8 ; -37,7)

-19,7 vs +40,5/mm<sup>3</sup>  
Différence : -68,1 (IC 95 % : -94,7 ; -41,4)

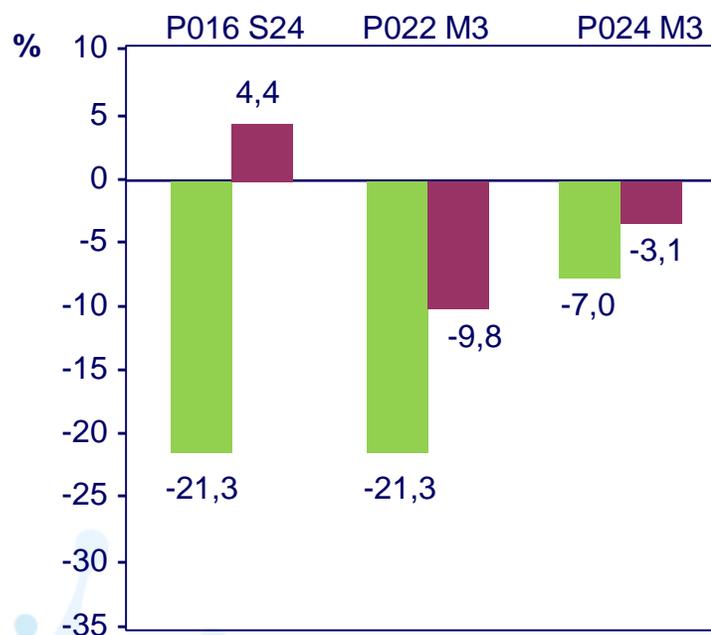
## Essais de développement de ISL

Essai	Population (nombre traité par ISL)	Dose, fréquence	Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux (semaine)
<b>Prévention infection VIH (PrEP)</b>			
MK8591-016 Phase 2	Adultes VIH- (n = 194)	ISL 60 mg qm ISL 120 mg qm	-21,3 %
MK8591-022 Phase 3	Femmes VIH- (n = 362)	ISL 60 mg qm	-21,3 %
MK8591-024 Phase 3	HSH VIH- (n = 328)	ISL 60 mg qm	-7,0 %
<b>Traitement infection VIH</b>			
MK8591-011 Phase 2	Naïfs d'ARV (n = 121)	ISL 0,25 mg qd (+ DOR 100 mg qd) ISL 0,75 mg qd (+ DOR 100 mg qd) ISL 2,25 mg qd (+ DOR 100 mg qd)	+20,5 % (S72) -0,4 % (S72) -15,9 % (S72)
MK8591-017 Phase 3	Prétraités en succès (n = 662)	ISL 0,75 mg qd (+ DOR 100 mg qd)	-5,4 % (S84)
MK8591-018 Phase 3	Prétraités en succès sous BIC/FTC/TAF (n = 322)	ISL 0,75 mg qd (+ DOR 100 mg qd)	-6,3 % (S84)
MK8591-013 Phase 2	Prétraités en succès (n = 121)	ISL 20 mg qs + MK8507 100 mg qs ISL 20 mg qs + MK8507 200 mg qs ISL 20 mg qs + MK8507 400 mg qs	-15,1 % (S24) -26,7 % (S24) -30,9 % (S24)

## Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux

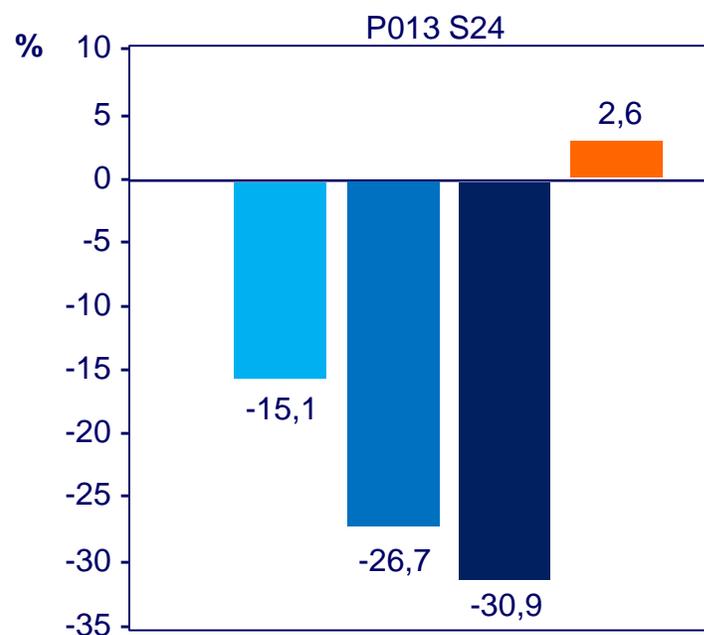
DOR/ISL 100 mg/0,75 mg qd

ISL 60 mg qm PrEP

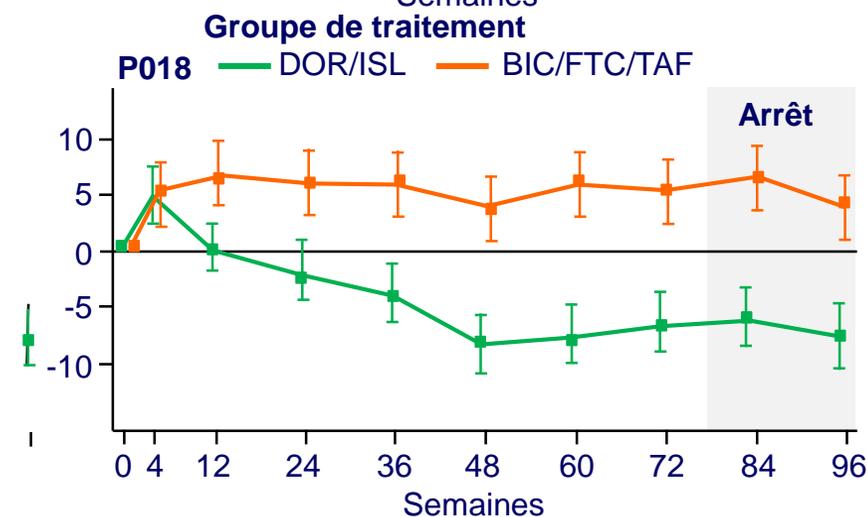
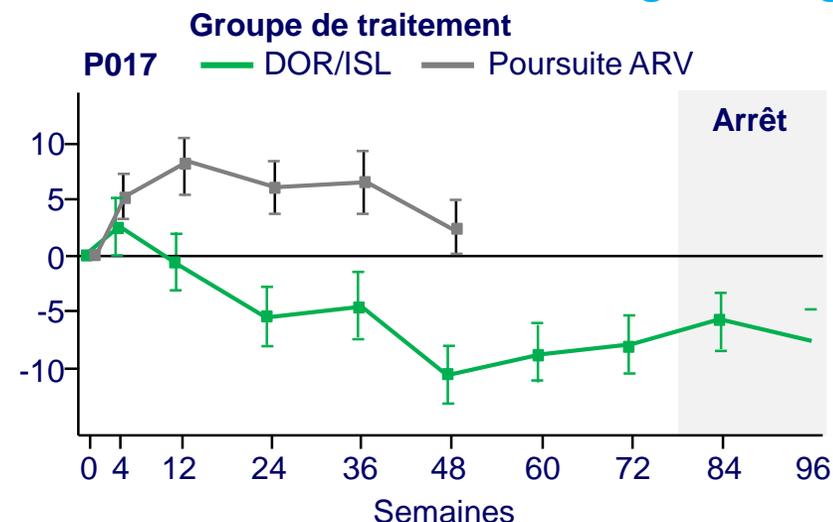


■ ISL 60 mg ■ Comparateur

ISL 20 mg qs traitement ARV



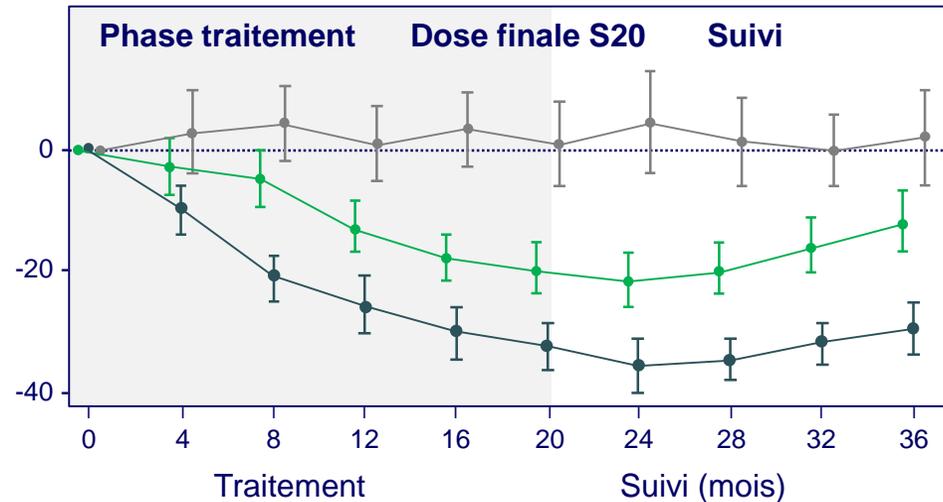
■ ISL + MK8507 100 mg qs  
■ ISL + MK8507 200 mg qs  
■ ISL + MK8507 400 mg qs  
■ BIC/FTC/TAF qd



## Essais en prévention (PrEP)

Evolution moyenne en % des lymphocytes totaux (IC 95 %)

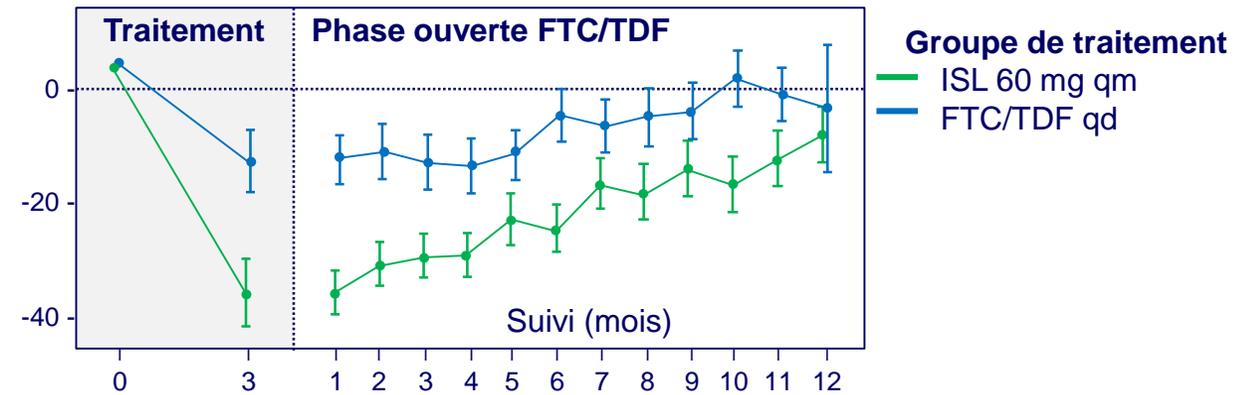
Phase 2 (Essai 016)



**Groupe de traitement**

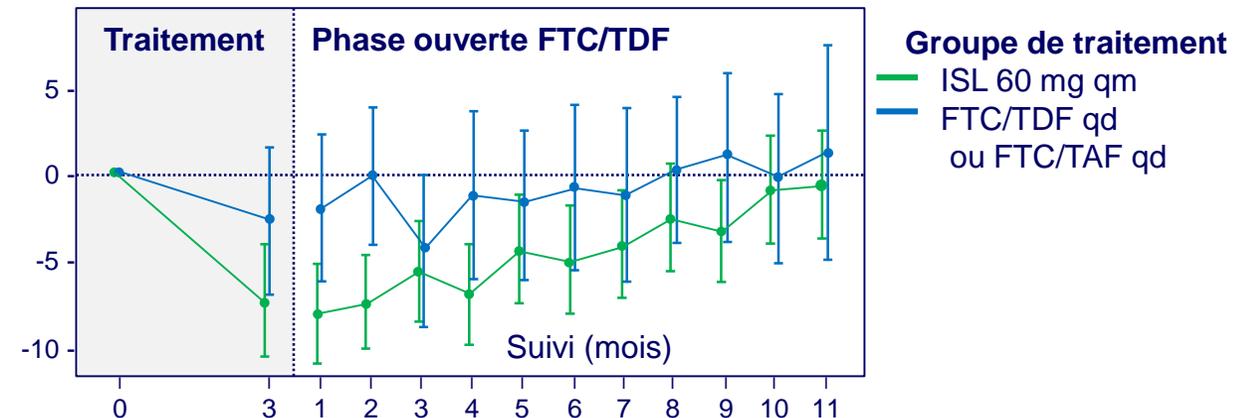
- ISL 60 mg qm
- ISL 120 mg qm
- Placebo

Phase 3 (Essais 022 et 024)



**Groupe de traitement**

- ISL 60 mg qm
- FTC/TDF qd



**Groupe de traitement**

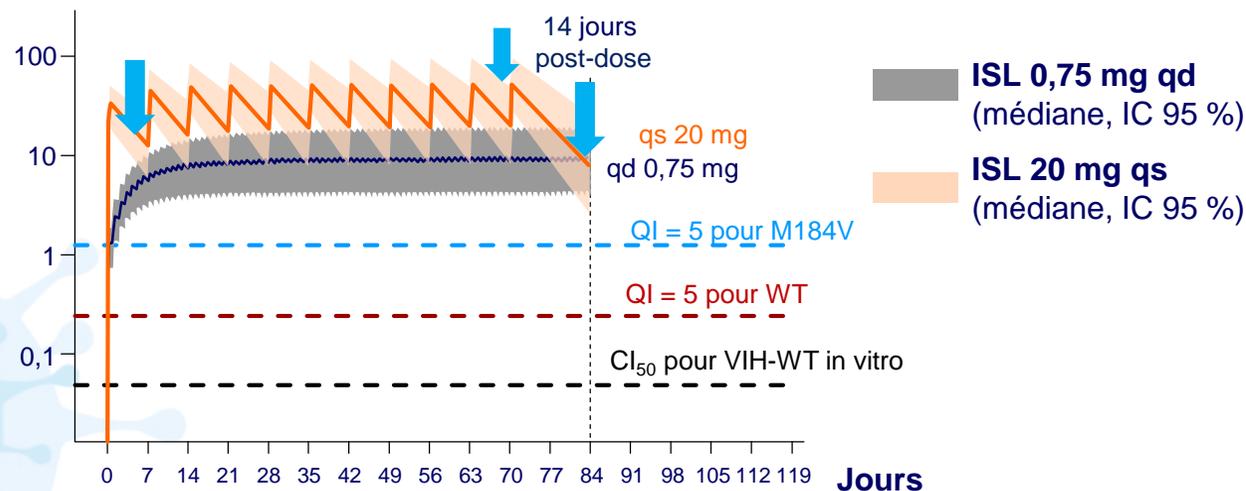
- ISL 60 mg qm
- FTC/TDF qd ou FTC/TAF qd

- **La diminution des lymphocytes totaux et CD4** constatée sous ISL est
  - Dose-dépendante 20 mg qs 60 mg et 120 mg qm > 0,75 mg qd
  - Progressive, avec plateau entre S48 et S72 avec 0,75 mg qd
  - Réversible après l'interruption de l'ISL avec remontée lente (complète en 2 à 12 mois)
- **Il n'a pas été constaté d'augmentation de l'incidence d'autres infections**
- **Le mécanisme : accumulation de ISL-TP dans les lymphocytes conduisant à une apoptose, sans relation avec une toxicité mitochondriale**
- **Conséquences sur le développement de ISL**
  - Interruption pour PrEP 60 mg qm
  - Reprise du développement à doses plus faibles
    - 0,25 mg qd associé à DOR 100 mg qd
    - 2 mg qs associé à LEN 300 mg qs

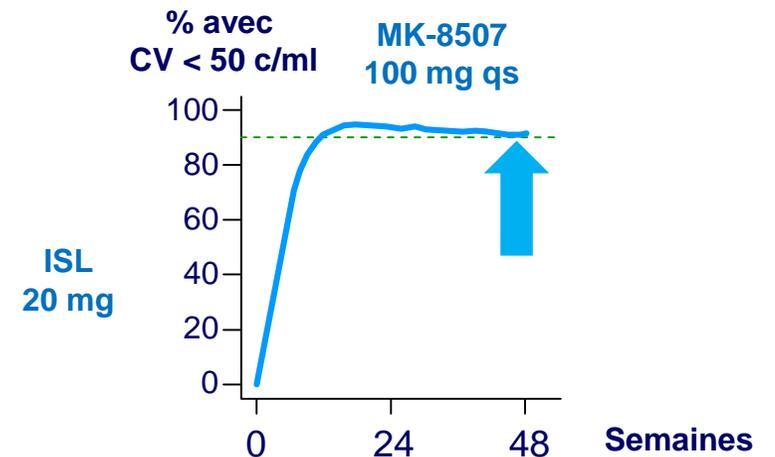
# Nouvelle dose hebdomadaire d'islatravir en traitement : étude de modélisation PKPD (1)

- Etudes de Phase 2 : ISL 20 mg/MK-8507 100-200-400 mg qs
- Choix de la dose orale d'ISL 20 mg qs
  - $C_{min}$  d'ISL-TP comparables à 0,75 mg qd après la 1<sup>ère</sup> dose
  - Meilleure pardonance (14 jours) après l'oubli d'une dose
  - Efficacité à S48 > 90 % et activité antivirale sur la plupart des VIH-1 résistants

Concentrations intracellulaires ISL-TP ( $\mu\text{M}$ )

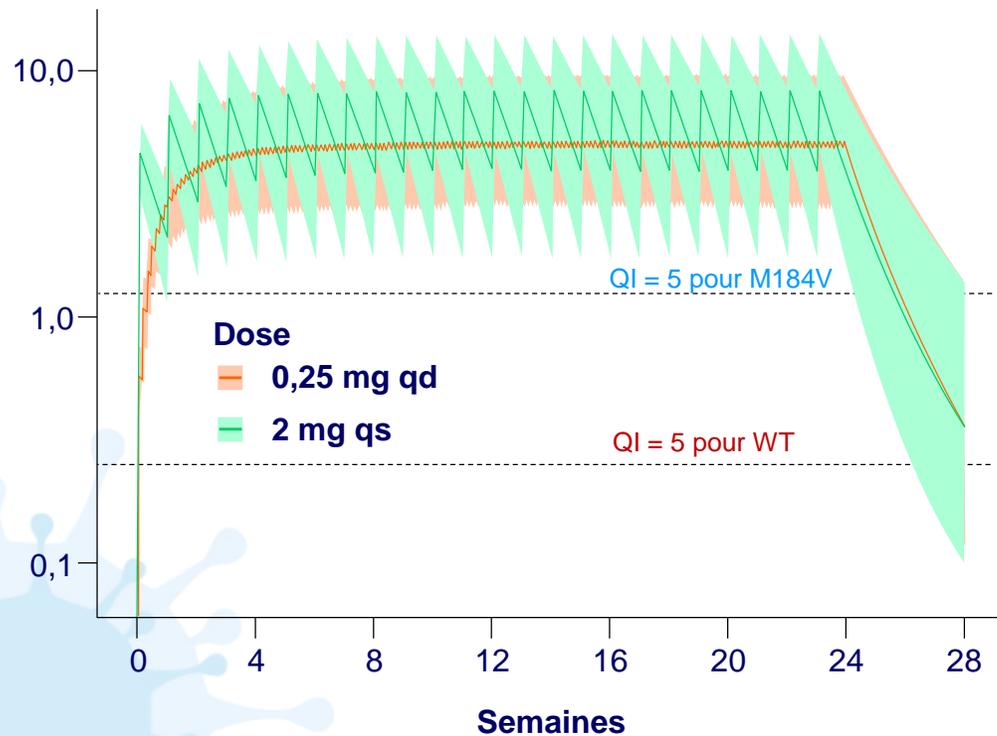


Simulation PKPD des CV < 50 c/ml à S48 sous ISL + MK-8507 qs

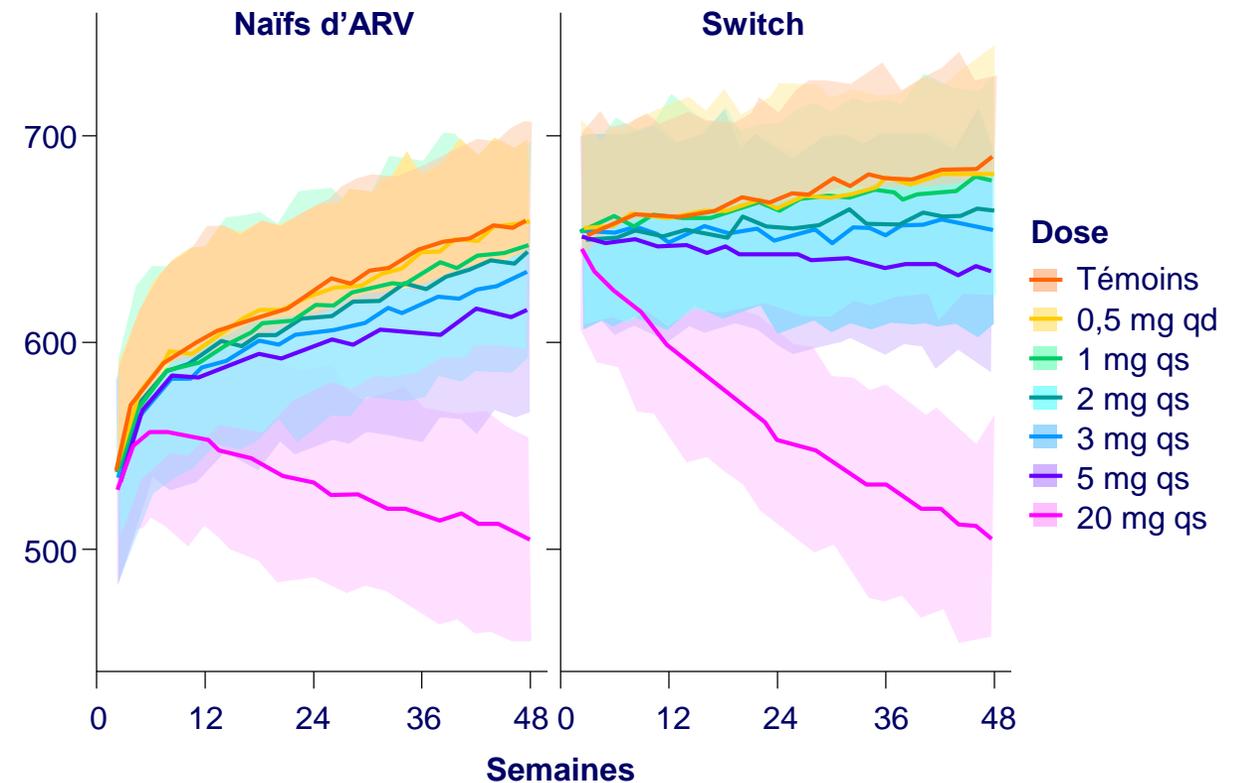


- Développement d'un nouveau modèle PKpop d'ISL et PKPD incorporant les données longitudinales de CD4 et lymphocytes totaux

Concentrations intracellulaires ISL-TP ( $\mu\text{M}$ )



Simulation des changements de CD4+ après différentes doses hebdomadaires (qs) d'ISL



# Nouvelle dose hebdomadaire d'islatravir en traitement : étude de modélisation PKPD (3)

## Simulations des taux de CD4+ et lymphocytes totaux après 2 mg qs d'ISL à S48

	Taux de CD4+ /mm <sup>3</sup> à S48 Moyenne prédite (IC 90 %)	Rapport des changements prédits entre J0 – S48 vs témoins (IC 95 %)
Traitement ARV standard	750 (706-799)	-
2 mg ISL qs	725 (683-775)	0,959 (0,905-1,04)

\* CD4+ prédit en moyenne (IC 95 %) à J0 dans le groupe traitement ARV Standard était de 717 /mm<sup>3</sup> (673-763)

	Taux de lymphocytes à S48 Moyenne prédite (10 <sup>3</sup> /μl)	Rapport des changements prédits entre J0 – S48 vs témoins (IC 95 %)
Traitement ARV standard	1,98 (1,88-2,07)	-
2 mg ISL qs	1,87 (1,78-1,96)	0,948 (0,900-1,01)

\* Lymphocytes prédit en moyenne (IC 95 %) à J0 dans le groupe traitement ARV standard : 1,98 (1,87-2,06)

### • Conclusion

- Simulation de l'efficacité antivirale à S48 d'une dose de 2 mg qs d'ISL sur la plupart des VIH-1 WT et variants M184I/V
- Simulation des gains de CD4+ et lymphocytes totaux comparables à ceux des traitements ARV standards (% de changement des CD4+ par rapport à J0 de l'ordre de – 5 % à + 10 %)

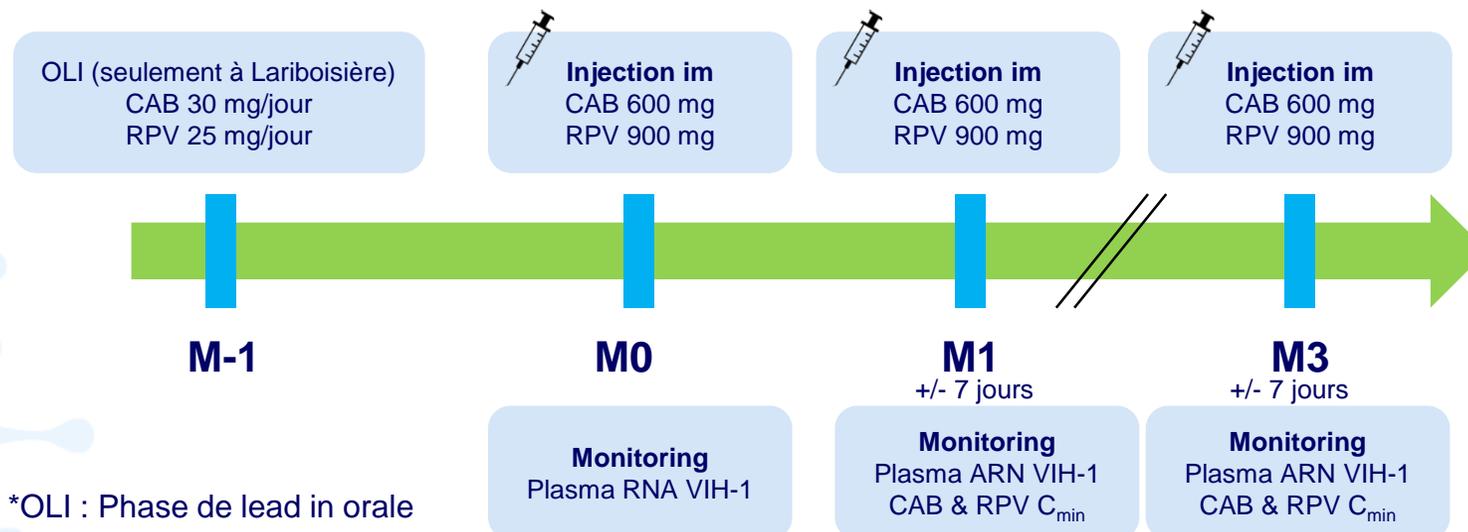
- **Objectifs**

- Evaluer l'efficacité et la sécurité d'un switch vers CAB + RPV dans les indications de l'AMM
- Mesurer les  $C_{min}$  de CAB et RPV à M1 et M3 après le switch
- Identifier les éventuels facteurs de sous dosages

- **Méthode**

- Etude monocentrique française (2 sites : St-Louis et Lariboisière)
- Critères d'inclusion et d'exclusion de l'AMM
- Aucune mutation de résistance aux INI et INNTI excepté la présence autorisée de K103N isolée
- Critères d'évaluation virologiques des études FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M

## Schéma de l'étude



\*OLI : Phase de lead in orale

Seuils de  $C_{min}$  plasma :

- CAB < 1 120 ng/ml
- RPV < 32 ng/ml

- **Caractéristiques des 58 patients à J0 (médianes)**
  - Hommes 88 %, 30 ans, IMC 24 kg/m<sup>2</sup>, originaires Europe 69 %, HSH 74 %
  - CV < 50 c/ml depuis 8 ans et 694 CD4/mm<sup>3</sup>
  - 2 sous-type A1, 35 sous-types B et 21 autres sous-types VIH-1
  - 3 K103N isolées
  - Traitement ARV antérieur :
    - INI (52 %), INNTI (48 %) et IP (5 %)
    - Phase OLI (oral lead-in) CAB/RPV (30/25 mg qd) n = 16
- **Caractéristiques du suivi (médianes)**
  - Durée de suivi : 8 mois
  - Patients avec CV > 50 c/ml (blip), 2 à M1 et 3 à M3
  - 4 arrêts : CV > 200 c/ml (1), EI (douleurs à l'im) 2 à M3 et décès : 1 IDM
  - 1 échec virologique :
    - HSH, 30 ans, IMC 29,4 kg/m<sup>2</sup>, sous-type VIH-1 CRF02\_AG
    - Switch de ABC/3TC/DTG après 1,8 ans de CV < 50 c/ml (sans OLI)
    - CV = 2 870 c/ml à M1 sans mutation de résistance à CAB ou RPV
    - C<sub>min</sub> CAB = 701 ng/ml et RPV = 28 ng/ml à M1

## $C_{\min}$ de CAB et RPV (ng/ml) à M1 et M3

	M1 (n = 58)				M3 (n = 56)			
$C_{\min}$ CAB (ng/ml)	Médiane (IQR)	Avec OLI (n = 16)	Sans OLI (n = 42)	N $C_{\min} < 1120$ ng/ml	Médiane (IQR)	Avec OLI (n = 16)	Sans OLI (n = 42)	N $C_{\min} < 1120$ ng/ml
	976 (706 - 1 434)	1 213 (908 - 1 479)	951 (681 - 1 196)	35 (60 %)*	701 (440 - 1 087)	1 103 (689 - 1246)	625 (397 - 880)	43 (77 %)**
$C_{\min}$ RPV (ng/ml)	Médiane (IQR)	Avec OLI (n = 33)	Sans OLI (n = 25)	N $C_{\min} < 32$ ng/ml	Médiane (IQR)	<div style="border: 2px solid #0056b3; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Expérience locale 7/49 CAB : 14,2% 3/61 RPV : 4,9%</p> </div>		
	48 (29 - 66)	49 (29 - 62)	47 (35 - 68)	16 (28 %)	43 (32 - 55)			

\*Analyse multivariée à M1 : p = 0,009 avec IMC et p = 0,02 sans OLI \*\*Analyse multivariée à M3 : p = 0,03

### Conclusions

- De manière inattendue, 60 % à M1 et 77 % à M3 des  $C_{\min}$  de CAB sont faibles ( $< 1\ 120$  ng/ml) et chez les patients sans OLI, la médiane de  $C_{\min}$  de CAB  $< 4 \times PA-CI_{90}$  (soit  $4 \times 166 = 664$  ng/ml pour les  $CI_{90}$  ajustée sur la fixation protéique)
- Aucun facteur de risque de sous-dosage de RPV  $C_{\min}$  retrouvé à M1 et M3
- Un seul patient en échec virologique sans mutation de résistance à M1 avec de faibles  $C_{\min}$  de CAB ET RPV sans OLI et avec IMC de  $29,4$  kg/m<sup>2</sup>
- Les auteurs évoquent l'impact potentiel de ces résultats sur la PrEP par CAB LA im

# Mères - Enfants



# PKPD de BIC pendant la grossesse et en post-partum (1)

- **Etude IMPAACT 2026** : en cours, non randomisée, ouverte, prospective, multicentrique de phase 4
- **Objectifs** : décrire la PK plasma de BIC chez la femme VIH pdt la grossesse et le post-partum
- **Méthode**
  - PK intensives sur 24h après BIC (50 mg qd vo) aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres (2T et 3T) et 6 à 12 semaines après l'accouchement (PP)

## Caractéristiques démographiques des patientes et des nouveau-nés

Caractéristiques maternelles	n (%) ou Médiane (Q1, Q3)
<b>Visite 2T (n = 12)</b>	
Age gestationnel (semaines)	23,9 (21,8 - 24,9)
CV < LOQ	10 (83 %)
Poids (kg)	87,5 (75,4 - 90,5)
Albumine < limite inférieure à la normale	4 (33 %)
<b>Visite 3T (n = 26)</b>	
Age gestationnel (semaines)	32,0 (30,9 - 33,9)
CV < LOQ	23 (88 %)
Poids (kg)	90,8 (75,2 - 97,2)
Albumine < limite inférieure à la normale	19 (73 %)

Caractéristiques maternelles	n (%) ou Médiane (Q1, Q3)
<b>Visite accouchement (n = 23)</b>	
Age gestationnel (semaines)	39,3 (39,0 - 39,7)
CV < LOQ	19 (90 %)
Poids (kg)	94,9 (79,5 - 101,0)
Albumine < limite inférieure à la normale	10 (63 %)
<b>Visite PP (n = 19)</b>	
Semaines post-accouchement	8,29 (7,29 - 10,1)
CV < LOQ	13 (76 %)
Poids (kg)	81,7 (67,4 - 92,9)
Albumine < limite inférieure à la normale	0 (0 %)
<b>Nouveau-nés (n = 22)</b>	
Poids de naissance (g)	3 408 (3 130 - 3 620)

# PKPD de BIC pendant la grossesse et en post-partum (2)

## Paramètres PK plasma de BIC (médiane, IQR) par analyse non compartimentale

Paramètres	2T (n = 10)	3T (n = 21)	PP (n = 11)	RMG (IC 90 %) 2T/PP (n = 4)	RMG (IC 90 %) 3T/PP (n = 11)
ASC <sub>τ</sub> (μg.h/ml)	53,4 (49,4 - 70,3)	51,8 (38,8 - 66,9)	126,0 (80,3 - 140,0)	0,51 (0,37 - 0,70)	0,44 (0,37 - 0,53)
C <sub>24h</sub> (μg/ml)	1,13 (0,59 - 1,37)	1,01 (0,69 - 1,21)	3,30 (1,81 - 3,78)	0,28 (0,19 - 0,40)	0,29 (0,23 - 0,37)
CL/F (ml/h)	937 (712 - 1 013)	965 (747 - 1 287)	396 (358 - 623)	1,97 (1,43 - 2,72)	2,27 (1,91 - 2,70)
T <sub>1/2</sub> (h)	11,2 (9,6 - 11,7)	11,3 (9,4 - 12,0)	18,3 (15,2 - 22,8)	0,48 (0,38 - 0,59)	0,58 (0,49 - 0,69)
C <sub>max</sub> (μg/ml)	4,02 (3,69 - 4,90)	3,70 (3,07 - 4,66)	8,18 (6,40 - 9,39)	0,61 (0,44 - 0,84)	0,50 (0,43 - 0,58)

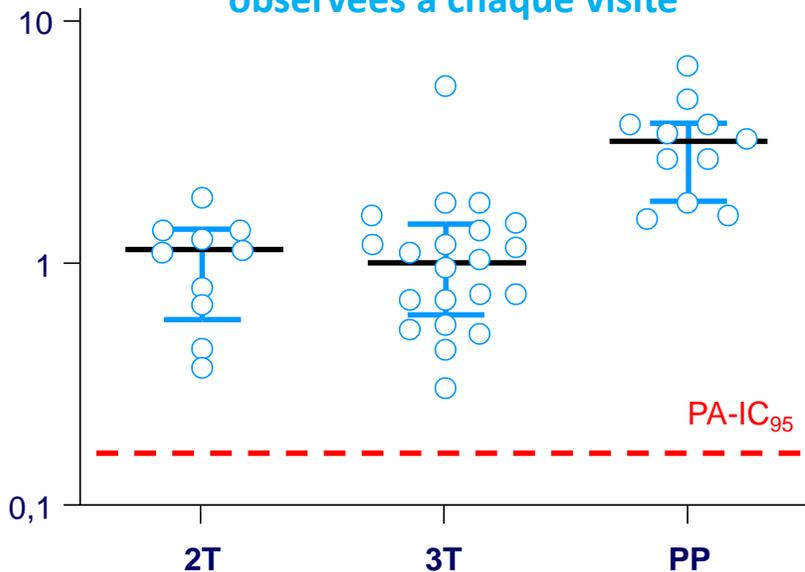
### • Résultats

- Comparées aux données PP appariées, les ASC<sub>τ</sub> de BIC sont respectivement abaissées de 49 % et 56 % et C<sub>max</sub> de 39 % et 50 % aux 2T et 3T
- Au total, 6 (60 %) à 2T et 13 patientes (62 %) à 3T présentent des ASC<sub>τ</sub> de BIC < au 10<sup>ème</sup> percentile (58,7 μg.h/ml) d'adultes non prégnants alors qu'aucune en PP
- Patientes CV détectables (aucune si BIC faible) mais CV < 200 c/ml sauf une et aucune TMF (aucune si BIC faible)
- Toutes les C<sub>24h</sub> de BIC mesurées > 0,162 μg/ml (PA-IC<sub>95</sub> = CI<sub>95</sub> ajustée sur la fixation protéique)

# PKPD de BIC pendant la grossesse et en post-partum (3)

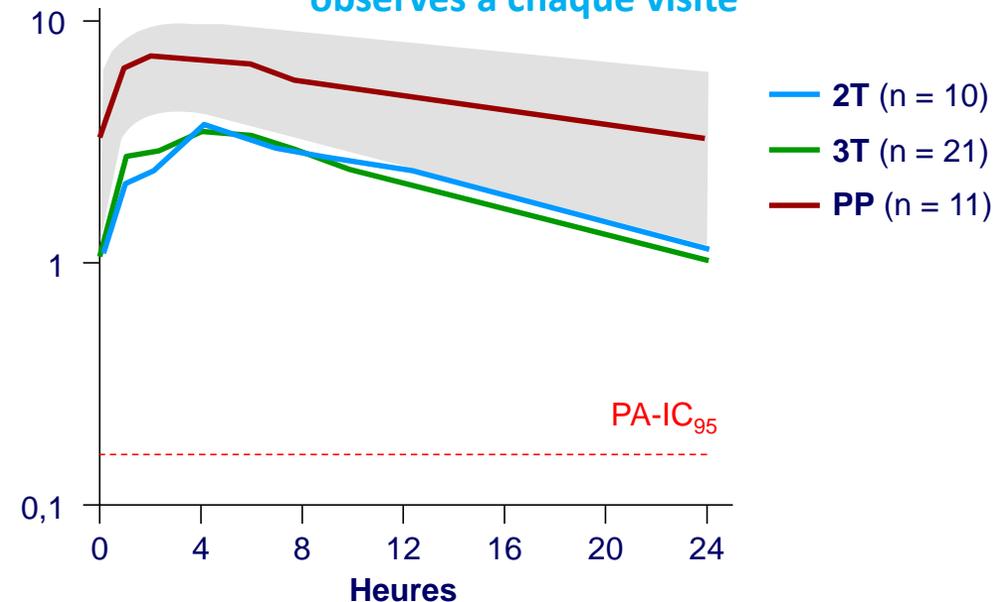
## Paramètres PK plasma de BIC (médiane, IQR) par analyse non compartimentale

$C_{24h}$  plasma de BIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) médianes observées à chaque visite



PA-IC<sub>95</sub> = 0,162  $\mu\text{g/ml}$  CI<sub>95</sub> ajustée sur la fixation protéique

Profils PK plasma de BIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) médians observés à chaque visite



Zone grisée = 10<sup>ème</sup> - 90<sup>ème</sup> percentile chez adultes non-prégnants

### Conclusion

- L'exposition plasmatique de BIC est plus faible pdt la grossesse vs post-partum mais toutes les  $C_{24h}$  mesurées > 162 ng/ml (la CI<sub>95</sub> ajustée sur la fixation protéique) et 90 % des 23 patientes avaient une CV indétectable à l'accouchement

# Comorbidités, co-infections



- **Essai randomisé**
- **Critères d'inclusion**
  - Adultes
  - Naïfs d'ARV ou en interruption de traitement
  - CV > 1000 c/ml
  - CD4 > 100/mm<sup>3</sup>
  - Tuberculose traitée par rifampicine
- **Randomisation (1:1)**
  - TDF/3TC/DTG (TLD) + DTG 50 mg ou placebo à 12h d'intervalle
- **Critère de jugement principal :**  
CV < 50 c/ml à S24

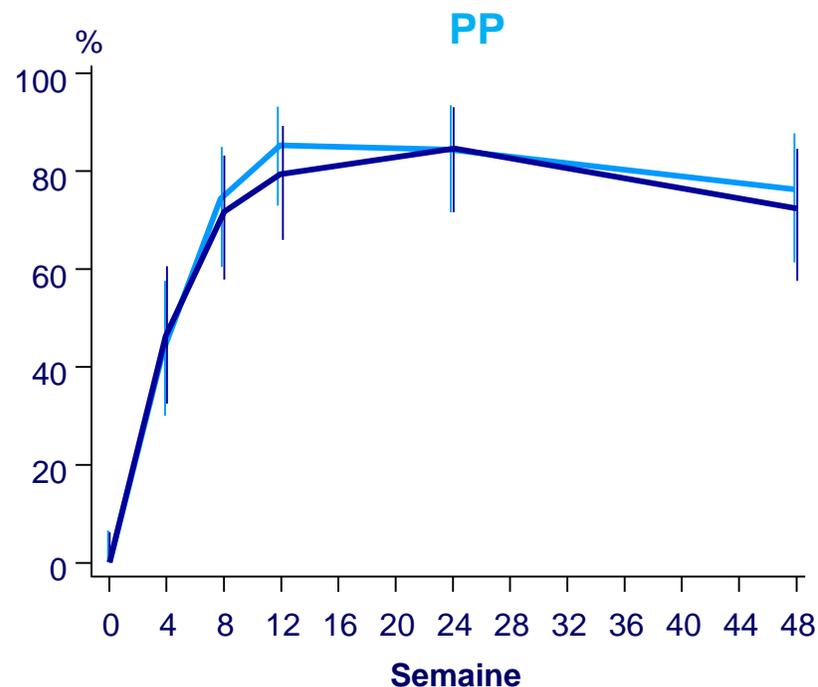
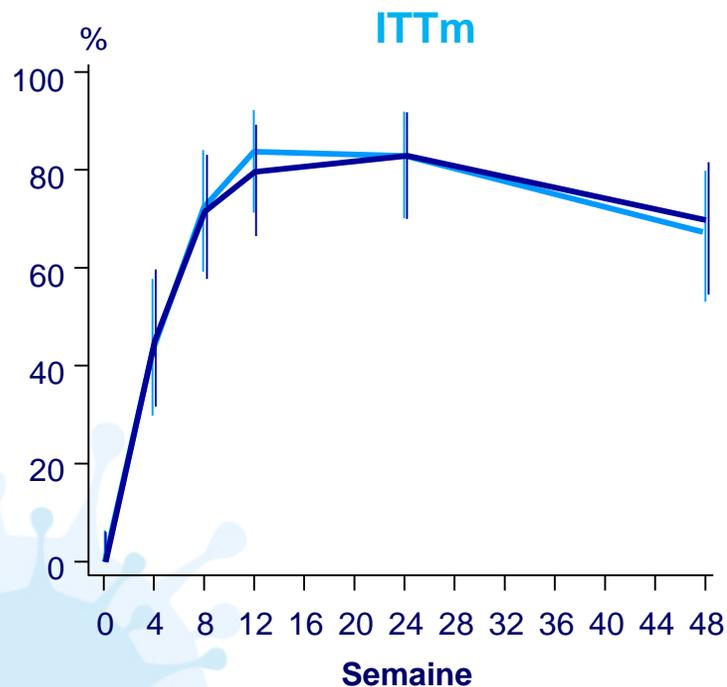
## Caractéristiques des patients

	TLD + DTG 50 mg (n = 53)	TLD + placebo (n = 55)
Age, années	33	37
Femme	36 %	35 %
CV, log <sub>10</sub> c/ml	5,1	5,2
CD4/mm <sup>3</sup>	197	183
Naïfs d'ARV	83 %	80 %
Tuberculose extra-pulmonaire	25 %	33 %

# DTG en association au traitement anti-BK avec rifampicine : simple ou double dose ? (2)

CV < 50 c/ml

— TLD + DTG  
— TLD + placebo



- Taux d'échec virologique confirmé à S48 similaire dans les 2 bras :
  - 17 % DTG double dose
  - 18 % DTG simple dose
- Pas d'émergence de résistance à DTG
- EI grade 3/4 liés au traitement : 9 % DTG double dose vs 5 % DTG simple dose

# COVID-19



- **Etude rétrospective comparative**, à partir de la PINC AI Healthcare Database (couvre environ 25 % des hospitalisations de 48 états des Etats-Unis)
- **Comparaison de la mortalité toute cause à J14 et J28 des patients ayant été traités par RDV dans les 2 premiers jours de leur admission vs ceux n'ayant pas reçu de RDV**
  - **Appariement** (préférentiellement au sein du même hôpital) sur
    - La période : pré-Delta (déc 2020-avril 2021), Delta (mai-nov 2021) et Omicron (déc 2021-avril 2022)
    - La supplémentation en oxygène à l'entrée
  - **Analyse portant sur les patients immunodéprimés** : cancer, greffe d'organe ou de moelle, hémopathie maligne, déficit immunitaire primitif, asplénie, aplasie médullaire, déficit immunitaire combiné sévère, VIH

## Caractéristiques des cohortes appariées

	Pas de RDV (n = 14 169)	RDV (n = 14 169)
≥ 65 ans	59 %	59 %
Femmes	51 %	51 %
Pré-Delta	32 %	32 %
Delta	39 %	39 %
Omicron	29 %	29 %
Hospitalisation en SI	18 %	18 %
Support ventilatoire à l'entrée		
- Pas d'O <sup>2</sup>	40 %	40 %
- O <sup>2</sup> bas débit	39 %	39 %
- O <sup>2</sup> haut débit/VNI	19 %	19 %
- VM/ECMO	2 %	2 %
Corticoïdes	96 %	95 %
Plasma convalescent	5 %	5 %
Tocilizumab	5 %	5 %
Baricitinib	5 %	5 %

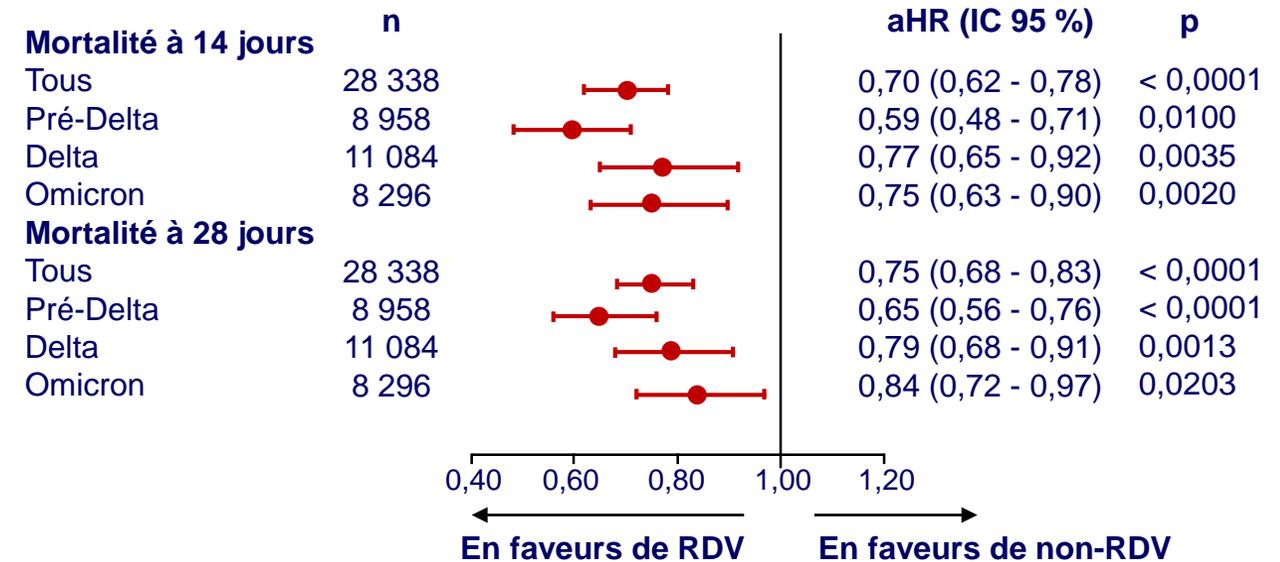
- Profil de comorbidités classique et similaire dans les 2 groupes

## Mortalité à J14 et à J28 selon apport en oxygène/support ventilatoire

	Mortalité à J14		Mortalité à J28	
	RDV	Pas de RDV	RDV	Pas de RDV
Pas d'O <sub>2</sub>	7,4 %	10,4 %	11,5 %	14,5 %
O <sub>2</sub> bas débit	9,0 %	15,3 %	14,9 %	22,2 %
O <sub>2</sub> haut débit/VNI	21,7 %	24,3 %	34,4 %	37,3 %
VM/ECMO	30,4 %	37,3 %	47,0 %	51,2 %

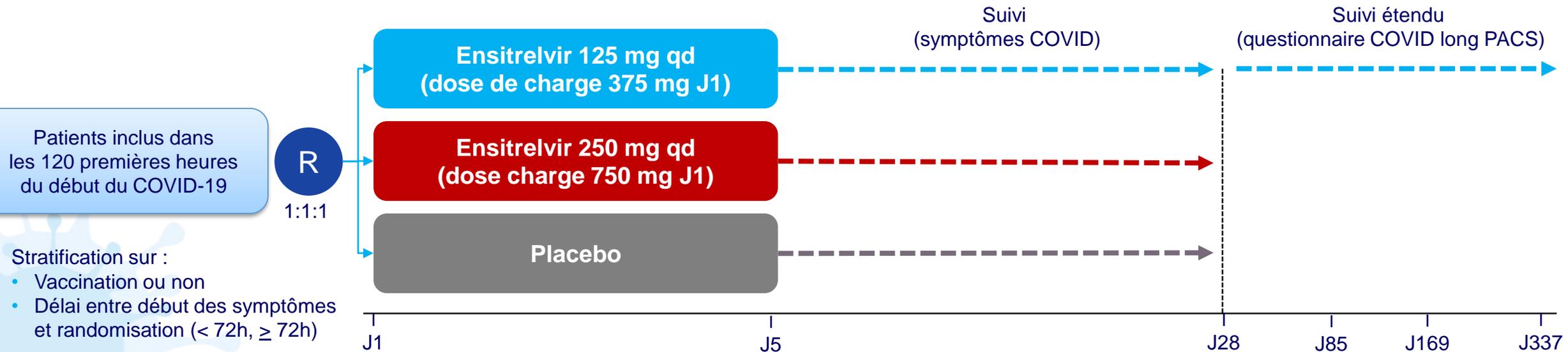
- La mortalité était significativement moindre dans le groupe remdesivir pour les patients sans O<sub>2</sub> ou avec O<sub>2</sub> bas débit (tendance pour autres catégories mais effectifs insuffisants pour conclure sur significativité)

## Mortalité à J14 et à J28 selon les périodes de variant (après ajustement sur variables initiales)



- Pour chacune des 3 périodes de variant, la mortalité était significativement inférieure dans le groupe remdesivir

- **Ensitrelvir** : inhibiteur de protéase du SARS-CoV-2, non boosté, administrable per os
- **Objectif** : évaluer l'efficacité et la sécurité d'ensitrelvir en administration orale qd pendant 5 jours dans COVID-19 léger ou modéré chez des patients âgés de 12 à 69 ans, vaccinés ou pas, avec ou sans facteurs de risque de maladie sévère
- **Essai multicentrique** (Japon, Corée du Sud, Vietnam), mené de février à juillet 2022 (période omicron dominant), randomisé en double aveugle



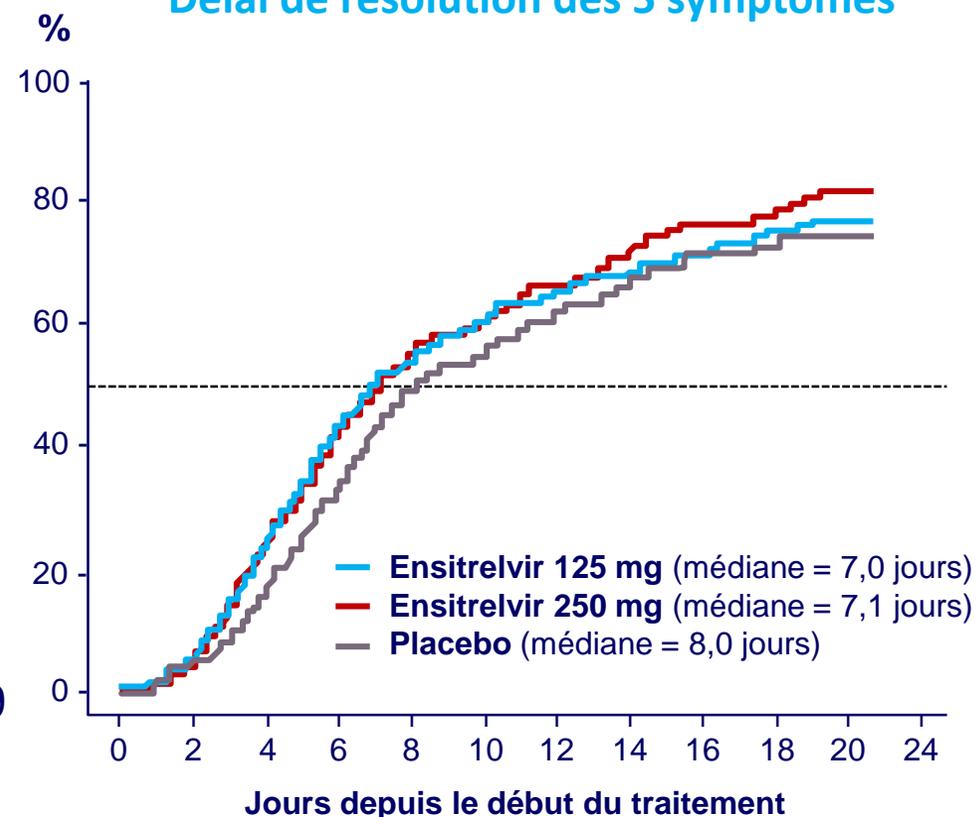
- **Critère principal** : temps pour résolution de 5 symptômes COVID (obstruction ou écoulement nasal, mal de gorge, toux, sensation de fièvre, fatigue)
- **Critères secondaires**
  - Évolution CV SARS-CoV-2 entre J1 et J4
  - Délai pour première CV négative
  - Sécurité à J28
- **Critère exploratoire** : présence de symptômes de COVID long à J85, J169 et J337 sur questionnaire PACS (Post-Acute COVID-19 Sequelae) comportant 24 symptômes, incluant 14 symptômes COVID-19 et 4 symptômes neurologiques (difficultés de concentration, difficultés de raisonnement, troubles mémoires, insomnies)
- **Caractéristiques initiales**
  - 1 997 patients dont 1 030 randomisés avant 72 heures
  - Age moyen (ET) : 35,5 ans (12,5)
  - Antécédent de vaccination : 92 %
  - Asiatiques : 99,5 %
  - Infection omicron confirmée : 88 %

# Ensitrelvir dans COVID-19 léger ou modéré : résultats de phase 3 de l'essai de phase 2/3 SCORPIO-SR (3)

- **Critère principal** : temps de résolution de 5 symptômes de COVID-19
- Analyse primaire (population avec délai entre début des symptômes et randomisation < 72h)

	Ensitrelvir 125 mg (n = 347)	Ensitrelvir 250 mg (n = 340)	Placebo (n = 343)
Estimation Kaplan-Meier (heures)			
Médiane (IC 95 %)	167,9 (145,0 ; 197,6)	171,2 (150,8 ; 190,3)	192,2 (174,5 ; 238,3)
Différences vs placebo (IC 95 %)	<b>-24,3</b> (-78,7 ; 11,7)	-21,0 (-73,8 ; 7,2)	-
Test de Wilcoxon, bilatéral, ajusté sur vaccination			
p	<b>0,04</b>	0,02	-

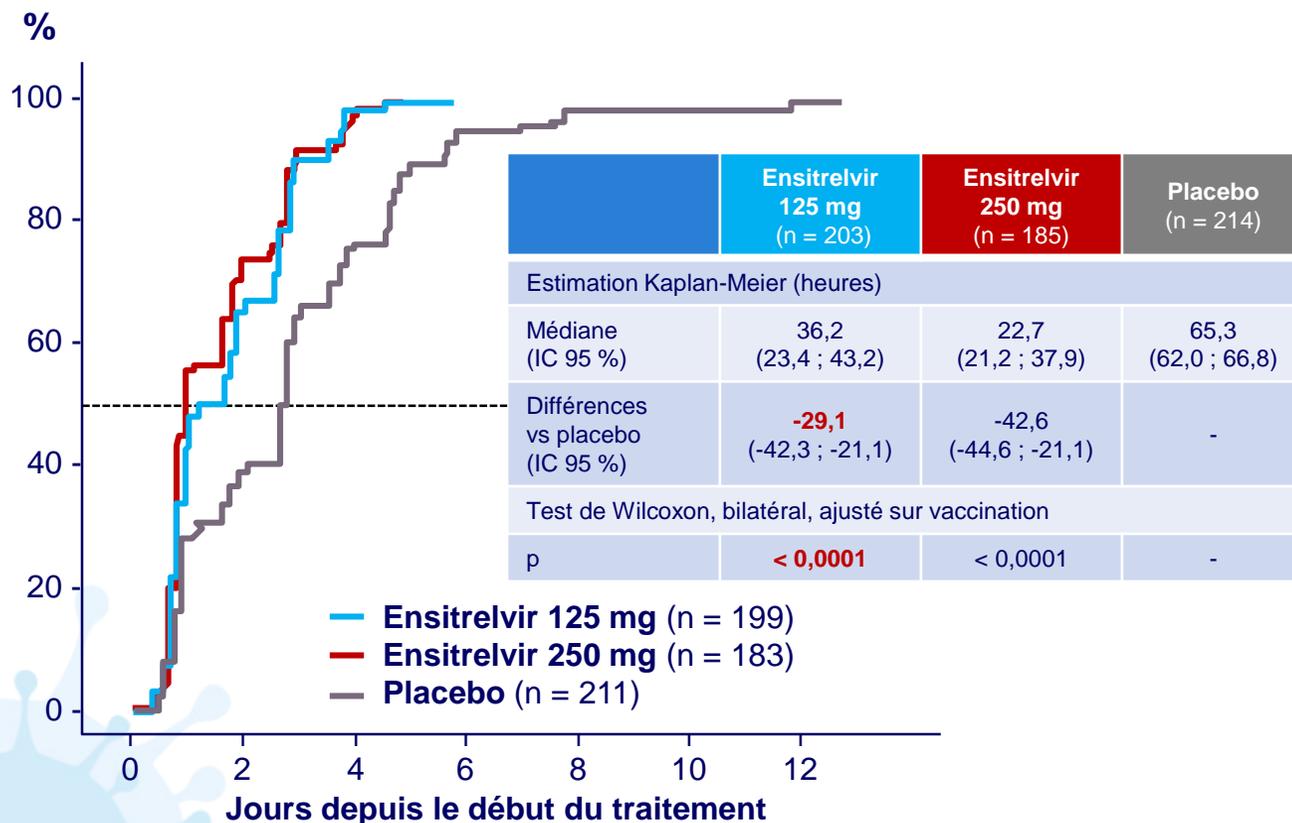
Délai de résolution des 5 symptômes



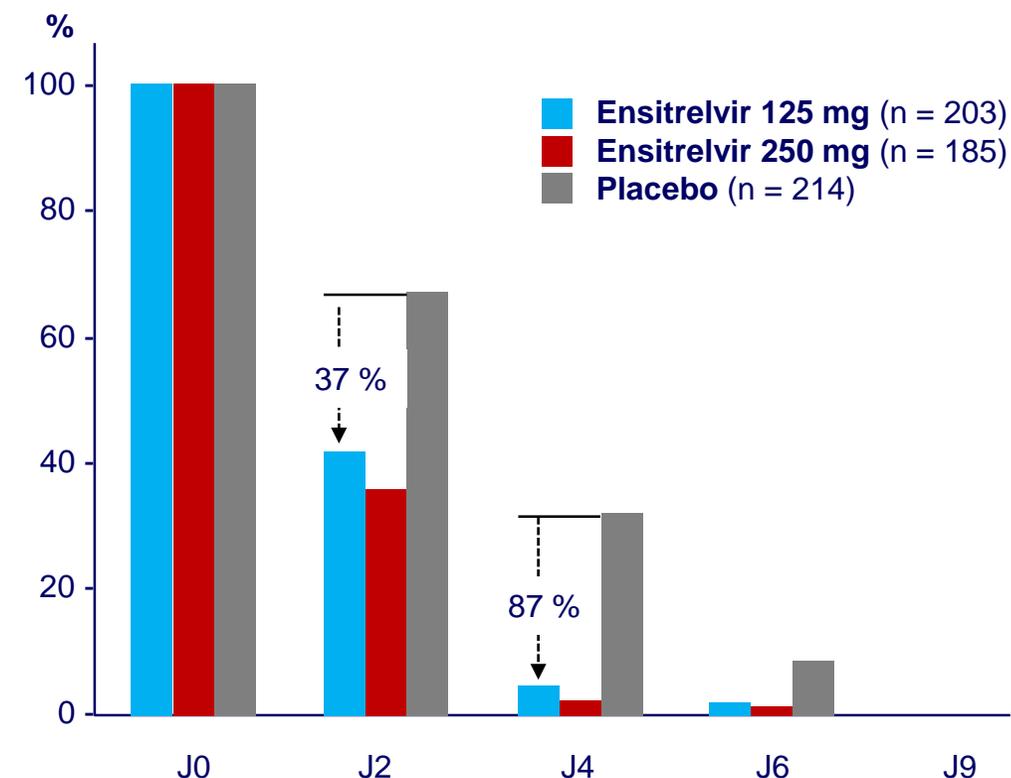
- **Conclusion** : l'ensitrelvir 125 mg qd permet d'obtenir une résolution plus précoce (1 jour) des 5 symptômes COVID-19 vs placebo chez les patients traités précocement (< 72h)
- **Sécurité** : aucun décès, événement conduisant à l'arrêt de traitement  $\leq 1$  %

- Evolution virologique : charge virale SARS-CoV-2

## Délai d'obtention d'une CV SARS-CoV-2 négative



## Patients avec CV positive



- Conclusion** : ensitrelvir 125 mg qd réduit significativement le délai de négativation de la CV