



JNI 16^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie
Nancy et l'interrégion Est

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



Résultats à 96 semaines de l'étude STRategy-PI : maintien de l'efficacité du STR elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir DF (E/C/F/TDF) en simplification d'une trithérapie avec inhibiteur de protéase (IP) boosté

J. Reynes,¹ G. Pialoux,² PM. Girard,³ L. Cotte,⁴ JL. Pellegrin,⁵
J. Arribas,⁶ T. Nguyen,⁷

¹CHU Gui de Chauliac, Montpellier; ²CHU Tenon, Paris; ³CHU St Antoine, Paris ; ⁴CHU Croix Rousse, Lyon ; ⁵Haut-Lévêque, Bordeaux; ⁶Hospital Universitario La Paz, Madrid, Espagne; ⁷Gilead Sciences, Inc., Foster City, USA



Introduction

- **La co-formulation elvitégravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg et ténofovir disoproxil fumarate 300 mg (Stribild®, STB) s'est révélée efficace et bien tolérée chez des patients adultes, infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement.** ¹⁻⁴
- **Des études observationnelles indiquent que les résultats cliniques et virologiques sont meilleurs chez les patients traités par trithérapie à comprimé unique (single tablet regimen, STR) plutôt que traitements dissociés, ceci même dans les populations difficiles à traiter.** ⁵⁻⁸
- **Les patients virologiquement contrôlés par un schéma d'inhibiteur de protéase boosté en plusieurs comprimés pourraient bénéficier du changement de leur traitement pour la trithérapie à comprimé unique (single tablet regimen, STR) Stribild®.**



Introduction

- **L'étude STRATEGY-PI (Study 115) est un essai clinique en ouvert évaluant le switch d'un schéma par TVD+IP+RTV vers STRIBILD.¹**
- **A la semaine 48, le changement d'un schéma par IP + RTV + TVD pour STB était non-inférieur en termes de maintien de l'indéfectabilité virologique, STB était bien toléré.¹**
 - STB avait un taux de suppression virologique statistiquement supérieur comparé à IP + RTV + TVD
 - Les patients ayant changé un traitement à base d'IP pour STB ont rapporté moins de diarrhée et de ballonnements¹

1. Arribas J, et al. Lancet Infect Dis. 2014;14:581-589

Méthodes

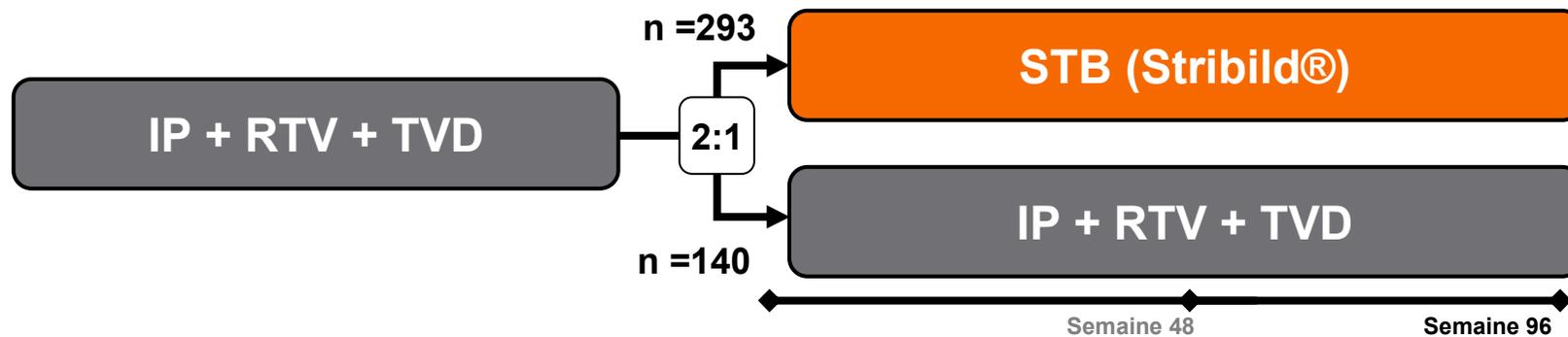
- **Etude multicentrique, prospective, randomisée, en ouvert, de 96 semaines**
- **Critères d'éligibilité**
 - ARN VIH-1 < 50 cp/mL depuis au moins 6 mois sous IP+RTV + TVD (Truvada®)
 - Sous un 1er ou 2e traitement antirétroviral
 - Pas d'antécédent d'échec virologique et absence de résistance à FTC ou TDF sur les génotypes historiques
 - DFGe (CG) \geq 70 mL/min
- **Critère principal à S48**
 - Proportion de patients qui maintiennent un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à S48 d'après l'algorithme snapshot de la FDA (marge de non-infériorité de 12%), si la non-infériorité est établie, une analyse préspecifiée pour démontrer la supériorité est réalisée
- **Critères secondaires/tertiaires à S48 et S96**
 - Proportion de patients qui maintiennent un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à S96 d'après l'algorithme snapshot de la FDA (marge de non-infériorité de 12%)
 - Variation du taux de CD4 et tolérance des deux schémas jusqu'à la semaine 96
 - Paramètres de qualité de vie rapportés par les patients à travers des autoquestionnaires patients†
- **Analyses par sous-groupes jusqu'à S96**
 - Différence en pourcentage en terme de succès virologique
 - Variation des paramètres lipidiques à jeûn de l'inclusion jusqu'à S96



STRATEGY-PI (Study 115)

Schéma de l'étude

Etude multicentrique, prospective, randomisée, en ouvert, de 96 semaines



STB: co-formulation elvitégravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir DF 300 mg.
IP + RTV + TVD: Inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir et emtricitabine/tenofovir DF.

L'étude STRATEGY – PI est enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT01475838



16^{es} JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

STRATEGY-PI (Study 115)

Raisons rapportées par les patients pour choisir d'entrer dans l'étude et historique thérapeutique

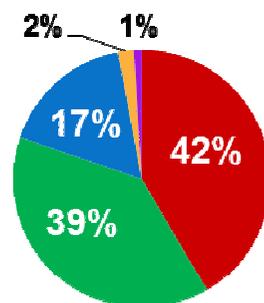
Raison de la participation à l'étude†	STB, (n = 293)*	PI+RTV+TVD, (n = 140)*
Souhait de simplifier leur traitement actuel	86	84
Inquiétudes concernant les EI à long terme de leur traitement actuel	13	10
Difficultés à prendre leur traitement actuel de manière régulière	3	4
Difficultés à bien tolérer leur traitement actuel en raison d'effets indésirables	2	6
Nombre de schémas antérieurs	STB, (n = 293)*	PI+RTV+TVD, (n = 140)*
1 schéma	77	83
2 schémas	20	16
> 2 schémas thérapeutiques ‡	2	1

* Patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude

† Les patients pouvaient donner plus d'une raison de participer à l'étude, ainsi la somme des pourcentages peut dépasser 100%.

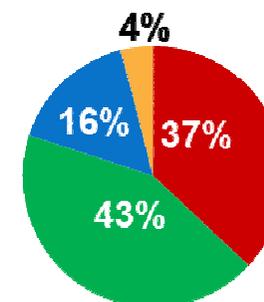
‡ Les patients enrôlés avec > 2 schémas thérapeutiques antérieurs sont considérés comme des violations au protocole

IP à la randomisation, bras STB, %



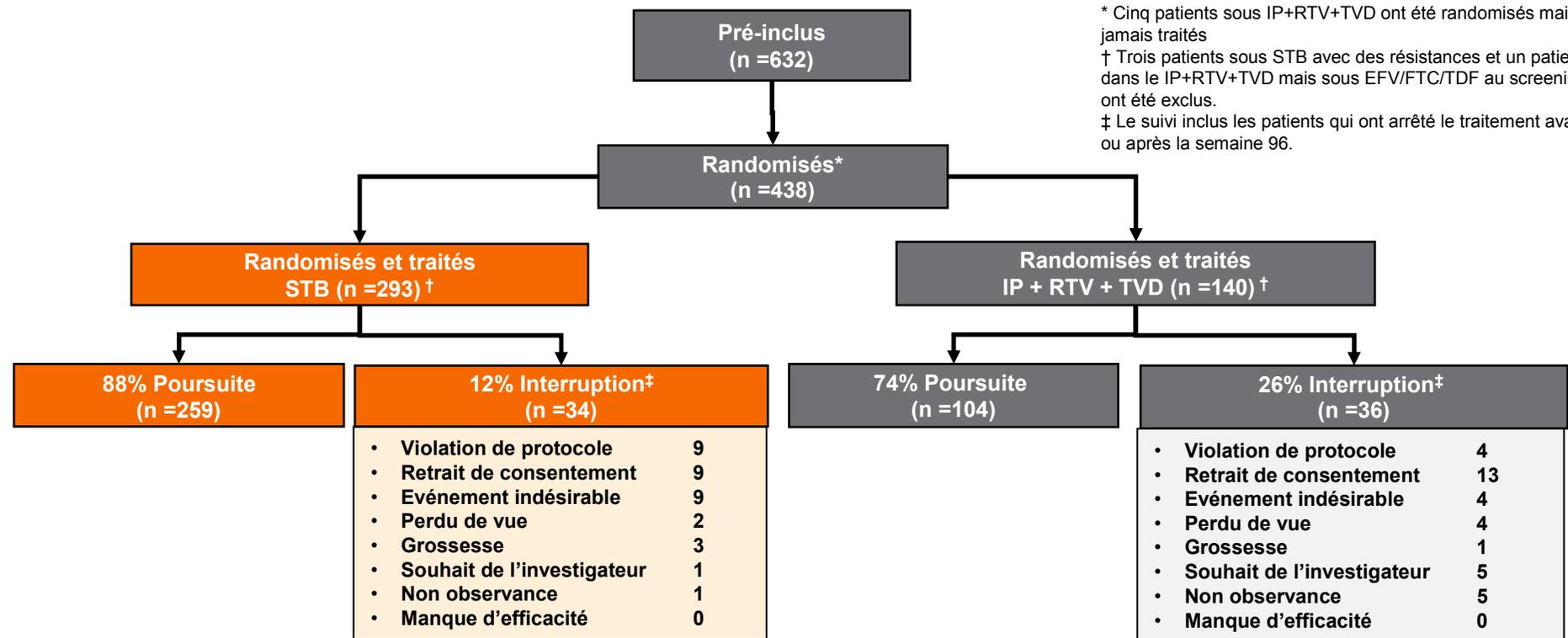
- Atazanavir
- Darunavir
- Lopinavir
- Fosamprenavir
- Saquinavir

IP à la randomisation, bras IP+RTV+TVD, %



16^{es} JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

Devenir des patients



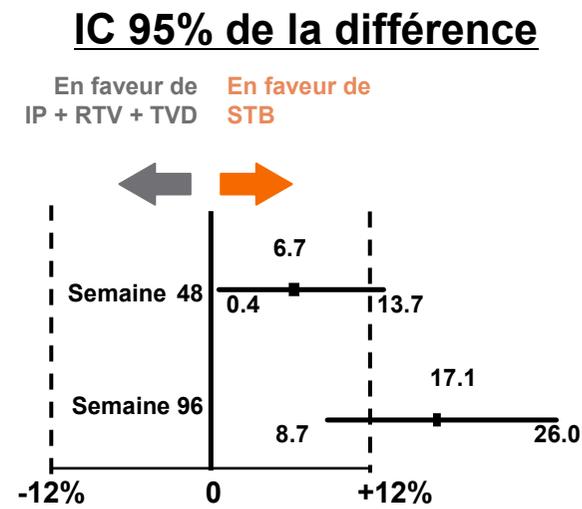
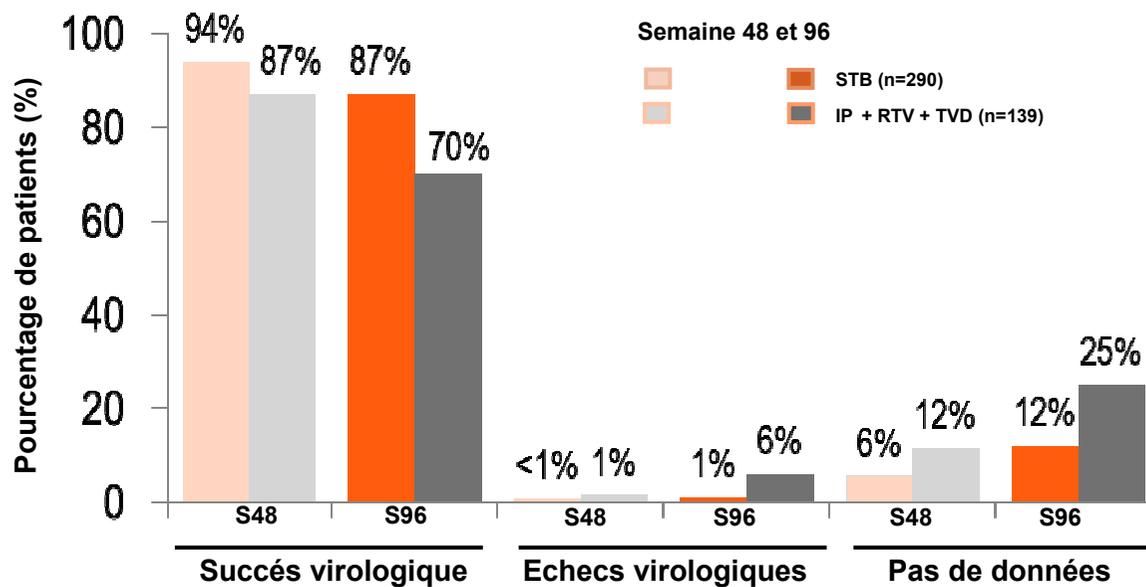
L'analyse complète des patients (STB, n=290; IP+RTV+TVD, n=139) inclut les patients randomisés et traités, violations au protocole exclus.

Caractéristiques à l'inclusion

	STB (n =293)	IP + RTV + TVD (n =140)
Age médian, années (Q1, Q3)	41 (33, 48)	40 (35, 47)
Age ≥ 50 ans, %	18	16
Sexe masculin, %	85	86
Non-caucasiens, %	20	19
-Race noire ou d'origine africaine	15	14
Délai depuis le diagnostic VIH, années (Q1, Q3)	4 (3, 7)	4 (3, 7)
Délai médian depuis le 1 ^{er} traitement ARV, années (Q1, Q3)	3 (2, 4)	3 (1, 4)
Infection par le VIH asymptomatique	73%	75%
Taux moyen de CD4, cellules/mm ³ (ET)	604 (275)	624 (210)
Séropositivité VHB / VHC *	3% / 7%	2% / 7%
DFG médian estimé par Cockcroft –Gault, mL/min (Q1, Q3)	111 (96, 128)	111 (98, 127)

*Antigène de surface VHB ou anticorps VHC positifs

Effacité à la semaine 48 et 96



Analyse statistique prédéfinie de supériorité atteinte pour STB à S48 (p=0.025) et à S96 (p < 0.001)

Taux de CD4 (cellules/mm ³)	Δ Sem 48 - inclusion (moyenne)	Δ Sem 96 - inclusion (moyenne)
STB	+40	+61
IP + RTV + TVD	+32	+71

La supériorité de STB à la semaine 96 est expliquée par l'augmentation à la fois des échecs virologiques (Δ 5%) et des arrêts pour autres raisons (Δ 13%) dans le bras IP+RTV+TVD



Résultats virologiques à S96 (Snapshot)

Résultats virologiques %, (n)	STB (n =290) ^a	IP + RTV + TVD (n =139) ^a
Succès virologique à la semaine 96		
ARN VIH-1 < 50 copies/mL	87% (252)	70% (97)
Echec virologique à la semaine 96		
ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL ^b	1% (3)	6% (8)
Arrêt de traitement pour manque d'efficacité	0	0
Arrêt de traitement pour autre raison et dernière CV disponible ≥ 50 copies/mL ^c	0	1% (2)
Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la semaine 96		
Arrêt de traitement pour EI	3% (9)	3% (4)
Arrêt de traitement pour autre raison et dernière CV disponible < 50 copies/mL ^d	8% (22)	21% (29)
Donnée manquante dans la fenêtre mais sous traitement	1% (4)	1% (1)

a. Trois patients avec mutations (M184V, n=2; M41L+L210W+T215Y, n=1) de la transcriptase inverse sur le génotype historique interdites dans le protocole dans le bras STB et un patient inclus à tort avec un traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF dans le bras IP ont été exclus de l'analyse globale

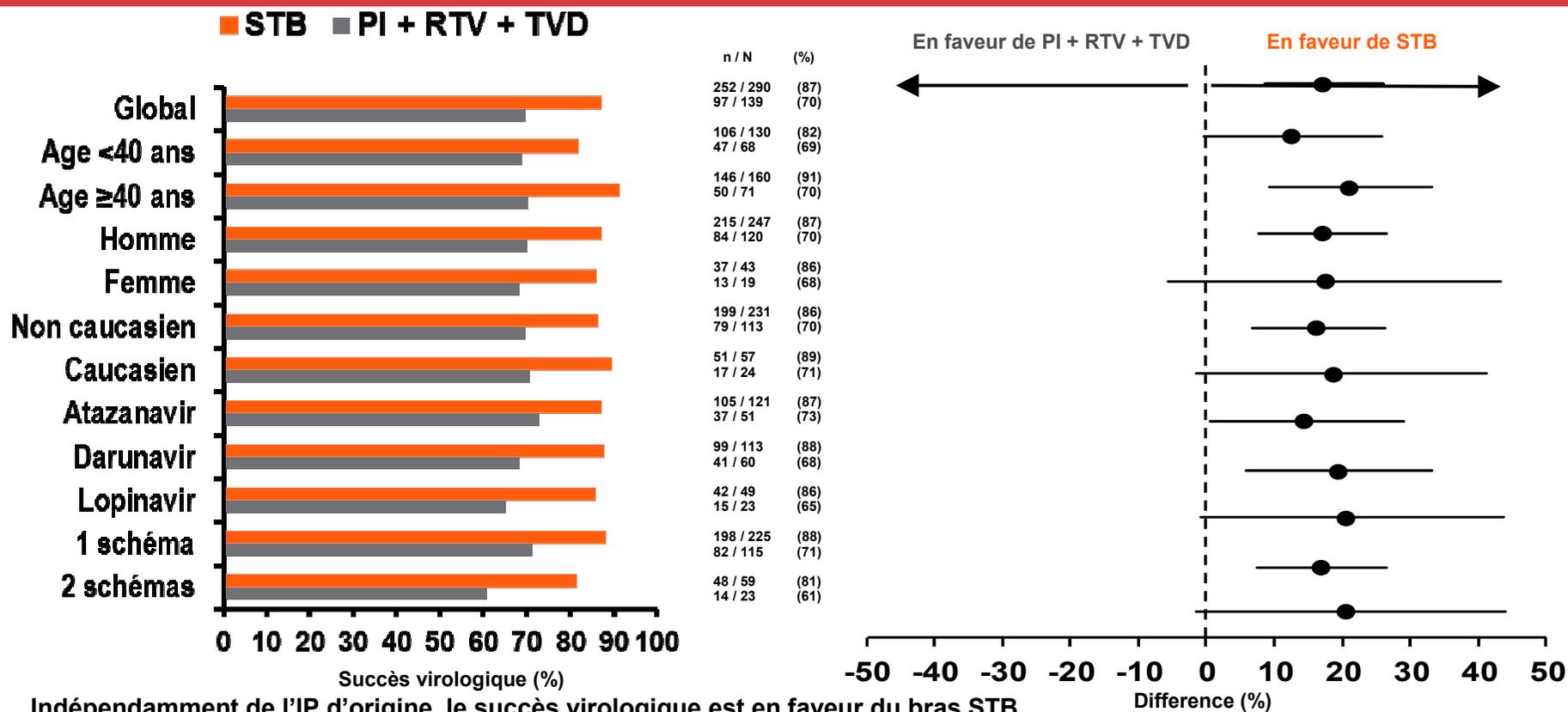
b. Trois patients dans le groupe STB avec un ARN VIH-1 entre 50-400 cp/mL à S96. Cinq patients avec un ARN VIH-1 entre 50-400 cp/mL à S96 et un avec un ARN VIH-1 à 41600 cp/mL dans le bras IP+RTV+TVD à S96 .

c. Un patient avec retrait de consentement à J9 sans prélèvement sanguin effectué et qui avait à la dernière visite (c-à-d à l'inclusion un ARN VIH-1 à 2890 cp/mL et un patient ayant arrêté à S48 en raison d'un défaut de compliance et un ARN VIH-1 à 84100 cp/mL.

d. Groupe STB: violation de protocole (n=6), retrait de consentement (n=9), perdu de vue (n=2), grossesse (n=3), choix de l'investigateur (n=1), patient non observant (n=1); Groupe IP+RTV+TVD: violation de protocole (n=4), retrait de consentement (n=12), perdu de vue (n=4), grossesse (n=1), patient non observant (n=4), choix de l'investigateur (n=4)



Succès virologique* et différence par sous-groupe



Indépendamment de l'IP d'origine, le succès virologique est en faveur du bras STB



16^{es} JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

*Le succès virologique et la différence pour quelques sous-groupes ne sont pas présentés en raison d'une taille d'échantillon trop faible

Absence d'émergence de résistance au traitement à S96

Emergence de résistance, n	STB (n =290)		IP + RTV + FTC/TDF (n =139)	
	Inclusion-S48	S48-S96	Inclusion- S48	S48-S96
Patients inclus dans l'analyse de résistance*, n (%)	0	0	0	0
Patients avec résistance au traitement ARV, n (%)	0	0	0	0
Toute résistance aux INI ou IP, n	0	0	0	0
Toute résistance aux INTI, n	0	0	0	0

* Patients sous traitement de l'étude qui ont présenté un rebond virologique (deux visites consécutives avec un ARN VIH-1 \geq 50 c/mL et la deuxième avec un ARN VIH-1 \geq 400 c/mL), ou qui avaient un ARN VIH-1 \geq 400 c/mL à la semaine 48, la semaine 96 ou à leur dernière visite et qui étaient sous traitement de l'étude

- Aucun patient n'a présenté les critères définis au protocole de réalisation de génotypage avec une CV \geq 400 cp/ml
- Deux patients avaient une mutation M184V sur leur génotype historique (violation de protocole)
 - Les deux avaient un ARN VIH-1 <50 cp/mL à leur dernière visite (S4; S24) quand ils ont arrêté le traitement de l'étude

INI= Inhibiteur d'intégrase, INTI= inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, IP inhibiteur de protéase



Résumé des événements indésirables (EI) à S96

Catégorie, %, (n)	STB (n =293)	IP + RTV + TVD (n =140)
Evénements indésirables (EI)	86% (252)	81% (113)
Grade 3 ou 4	6% (18)	8% (11)
EI graves	8% (24)	8% (11)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	3% (9)*	3% (4)**
Décès	0	<1% (1) †

*Nausée, myalgie et céphalées (chez un patient); syndrome dépressif majeur et tentative de suicide (chez un patient aux antécédents de dépression); syndrome dépressif (1), baisse de l'acuité visuelle (1); maladie de Hodgkin (1); anxiété (1); accident ischémique transitoire (1); augmentation de la créatininémie (1); trouble anxieux aigu (chez un patient aux antécédents de dépression)

** Trouble bipolaire de type 1 (1); diminution de la clairance de la créatinine (DFGe) (1); gastroentérite (1); carcinome bronchique (1)

† Carcinome bronchique avec métastases hépatiques, non relié aux médicaments de l'étude

- Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient rares (3% dans chaque bras)
- La plupart des événements indésirables sous STB étaient de grade 1 ou 2
- Les EI rénaux ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient rares (<1%)
 - Bras STB : élévation isolée de la créatininémie entre S48 et S96 (1)
 - IP + RTV + TVD : diminution isolée de la clairance de la créatinine (DFGe) (1)
 - Aucun cas de tubulopathie rénale proximale dans les deux bras

Evènements indésirables survenus chez $\geq 5\%$ patients

EI, %*	STB (n=293)		IP + RTV + TVD (n=140)	
	Inclusion – S48	Δ S48 – S96	Inclusion – S48	Δ S48 – S96
Rhinopharyngite	12	+1	10	+4
Infection des voies aériennes supérieures	8	+2	4	+1
Diarrhées	7	+2	8	0
Nausées	7	+<1	3	+1
Céphalées	7	+2	6	+1
Douleurs lombaires	6	+2	1	+2
Anxiété	6	+1	4	+1
Syphilis	5	+2	4	+1
Toux	5	+2	3	+1
Pharyngite	5	+1	4	+1
Dépression	4	+2	6	+1
Arthralgies	4	+1	2	+1
Sinusites	3	+2	3	+1
Insomnie	3	+1	5	+<1
Gastroentérite	2	+2	4	+1

JNI * Pourcentage arrondi à l'entier le plus proche; EI classés du plus fréquent au moins fréquent à S48 dans le bras STB

16^{es} JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

• EI concordants avec le profil de tolérance connu de STB, et stable entre S48 et S96

Anomalies biologiques de grade 3 ou 4 ($\geq 2\%$) à S96*

Anomalies biologiques	STB (n =293)	IP + RTV + TVD (n =140)
Anomalies biologiques de grade 3 ou 4	15%	25%
GGT (>5 x LSN)	3%	1%
Creatine kinase (≥ 10 x LSN)	2%	7%
ALAT (>5 x LSN)	2%	1%
Hématurie (>75 GR/Champs)	2%	1%
Bilirubine totale (>2.5 x LSN)	0%	14%†

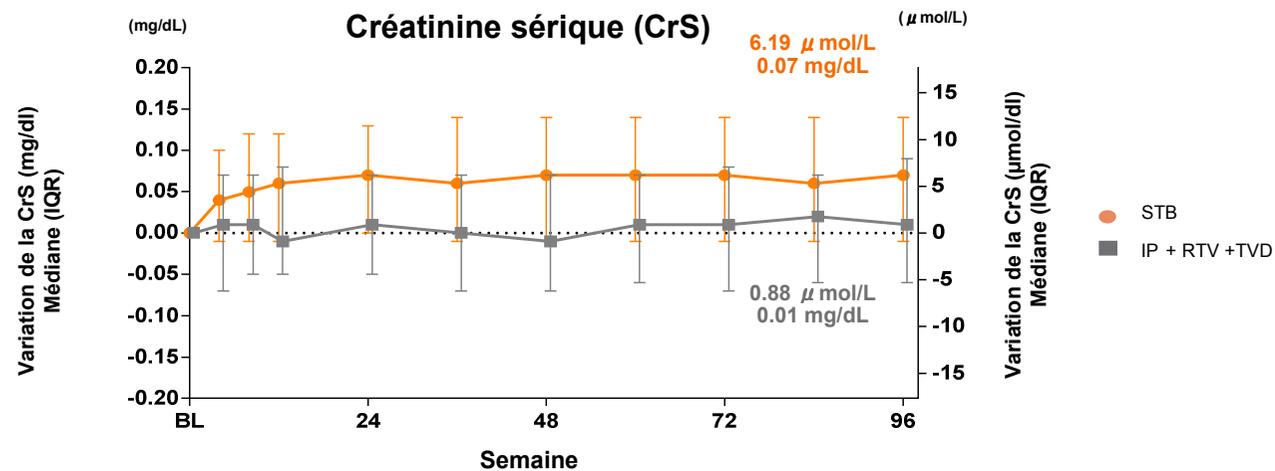
*Anomalies biologiques de grade 3 ou 4 survenues sous traitement chez $\geq 2\%$ patients dans l'un ou l'autre des bras

Anomalies biologiques survenues sous traitement définies comme des valeurs d'analyses biologiques ayant augmenté (ici de grade 3 ou 4) depuis l'inclusion jusqu'à un point d'analyse de l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière prise du médicament dans l'étude. Les données manquantes à un point d'analyse sont considérées comme grade 0 dans l'analyse.

†17 patients traités par atazanavir

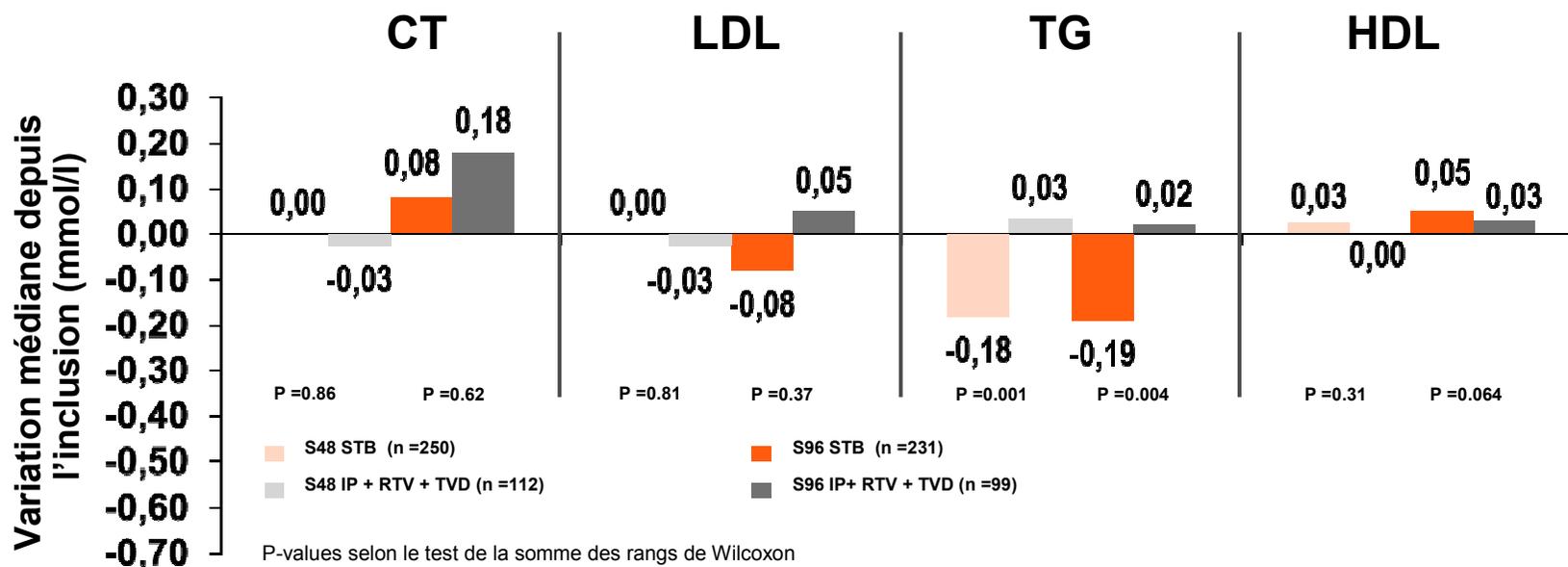
- Aucun patient n'a arrêté le traitement de l'étude pour troubles hépatiques.
- Anomalies biologiques stables par rapport aux résultats à S48 et concordantes avec les données des études STB chez les patients naïfs.

Variation de la créatininémie depuis l'inclusion jusqu'à S48



- Variations de la créatinine sérique et de la CICr concordantes avec l'inhibition par COBI du transporteur MATE-1
 - A l'inclusion, inhibition du transporteur MATE-1 par le RTV dans les deux bras
 - Le changement vers STB occasionne une élévation de la CrS qui se stabilise ensuite
 - Pas de changement de la CrS médiane à S96 par rapport à S48
 - Jusqu'à S96, l'élévation de grade 1 est la plus élevée observée : STB, n=8 (2,7%); IP+RTV+TVD, n=2 (1,4%)

Variation depuis l'inclusion des paramètres lipidiques à jeun à S48 et S96

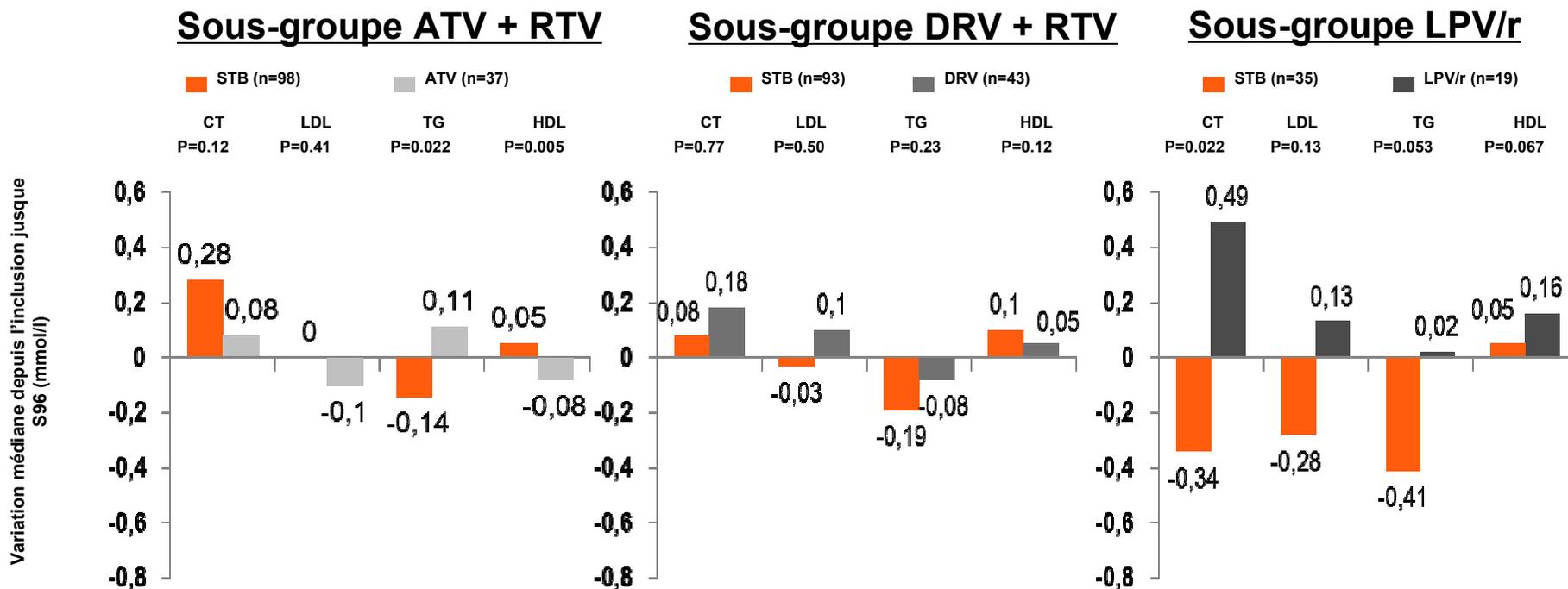


Valeurs médianes à l'inclusion (mmol/l)	S48 STB (n=250)	S48 IP+RTV+TVD (n=112)	S96 STB (n=231)	S96 IP+RTV+TVD (n=99)
CT	4.82	4.92	3.00	3.16
LDL	1.34	1.45	1.24	1.32
TG	0.03	0.03	0.05	0.05
HDL	0.03	0.03	0.05	0.05

- Diminution de l'inclusion jusqu'à S48 des triglycerides après le changement pour STB confirmée à S96
- Variations depuis l'inclusion du ratio CT/HDL non statistiquement significatives
 - Ration médian du CT/HDL entre l'inclusion et S96 : STB = 3,7 vs 3,7; IP+RTV+TVD: 3,8 vs 3,7, respectivement

STRATEGY-PI (Study 115)

Variation depuis l'inclusion des paramètres lipidiques à jeûn à S96 (selon les IPs)



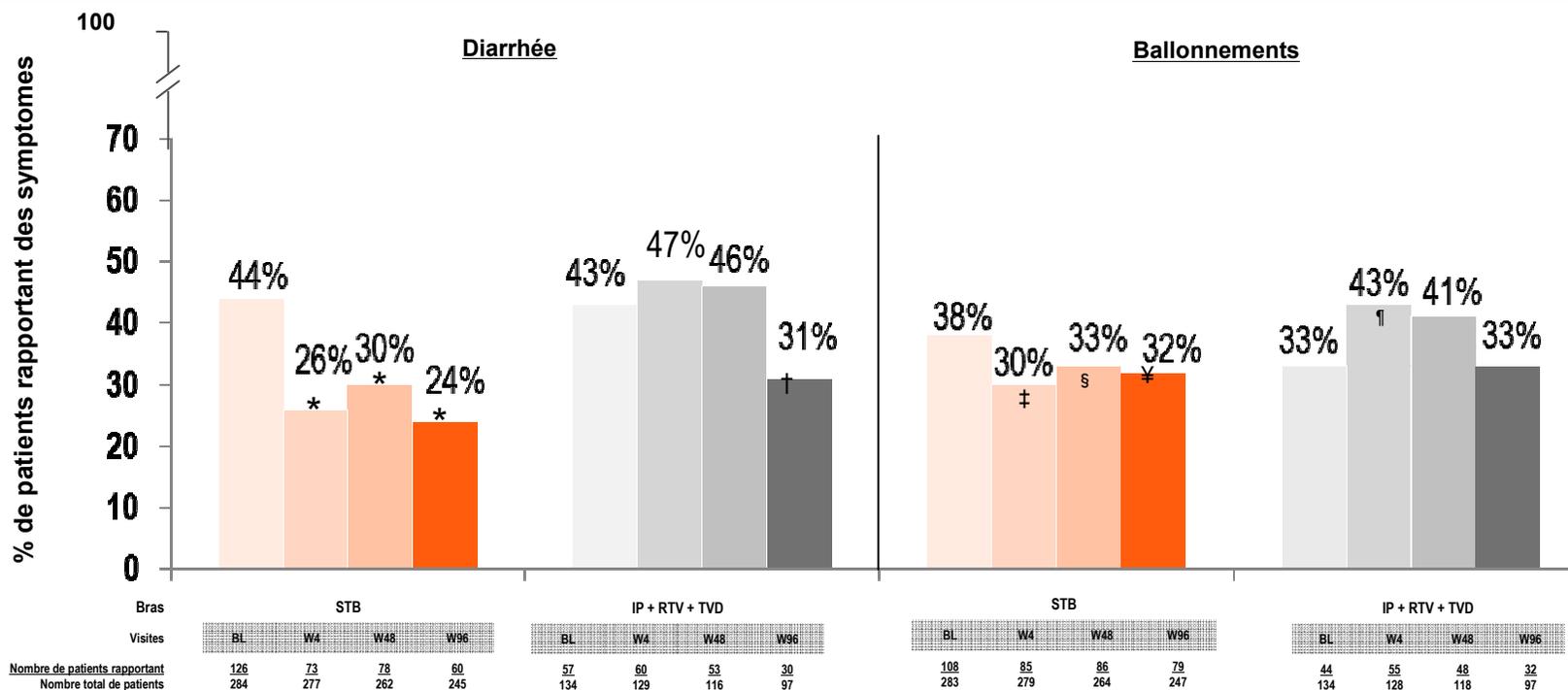
P-values selon le test de la somme des rangs de Wilcoxon

- Changement d'ATV+RTV+TVD vers STB: Diminution des TG et augmentation du HDL significatives
- Changement de LPV/r + TVD vers STB: Diminution significative du CT
- Les variations depuis l'inclusion du ratio CT/HDL n'étaient pas statistiquement significatives.

HDL, high density lipoprotein chol. ; LDL, low density lipoprotein chol. ; CT, chol. total ; TG, triglycérides



Symptômes rapportés par les patients - HIV Symptom Index – S96



Les patients qui ont changé leur traitement par IP + RTV + TVD pour STB avaient des taux plus faibles de diarrhées et de ballonnements à S4 comparés à l'inclusion et cette amélioration se maintient jusque S48 et S96



16^{es} JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

P values calculées selon le test de McNemar pour les comparaisons avec baseline à l'intérieur des groupes de traitement.
 *P < 0.001. †P = 0.046. ‡P = 0.013. § P = 0.039. ¥P = 0.017. ¶P = 0.016.

Conclusions

- **Le switch en ouvert vers STB avait un taux de suppression virologique statistiquement supérieur comparé au maintien de schéma par IP+RTV+TVD**
 - ARN VIH-1 <50 cp/mL : 87% vs 70% à S96, p<0.001
 - La supériorité de STB vs IP+RTV+TVD est menée par:
 - Moindre proportion d'échecs virologiques (ARN VIH-1 >50 cp/mL) avec STB (1% vs 6%)
 - Plus grande proportion d'arrêt de traitement lié à d'autres raisons que l'échec (avec ARN VIH-1 < 50 cp/mL) avec IP (8% vs 21%)
 - Résultats en faveur de STB quel que soient les sous-groupes d'âge, de sexe, d'ethnie, d'utilisation d'IP/r, et du nombre de traitements ARV antérieurs
- **Pas d'émergence de résistance au traitement quel que soit le bras jusqu'à S96**
- **Faibles taux d'arrêts pour événements indésirables (3% dans chaque bras)**
 - Evènements indésirables rénaux entraînant un arrêt du STB était rare (<1%)
 - Pas de tubulopathie proximale rénale
- **Le switch vers STB entraîne une réduction significative des paramètres lipidiques à S96**
 - Les variations depuis l'inclusion du ratio CT/HDL n'étaient pas statistiquement significatives.
- **Les patients ayant changé un traitement à base d'IP pour STB ont rapporté moins de diarrhée et de ballonnements**
 - Amélioration à S4 des symptômes, maintenue jusqu'à la S96

STRATEGY-PI (Study 115)

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

Austria

A Rieger
N Vetter
R Zangerle

Belgium

M Moutschen
L Vandekerckhove B
Vandercam

Canada

P Cote
A Rachlis

France

L Cotte
PM Girard
C Katlama
JM Molina
JL Pellegrin
G Pialoux
J Reynes
GP Yeni

Germany

K Arastéh
J Bogner

Germany

S Esser
G Fatkenheuer
J Rockstroh
HJ Stellbrink
C Stephan
J van Lunzen

Italy

A Antinori
A D'Arminio Monforte
G Di Perri
A Lazzarin
F Maggiolo
G Rizzardini

Portugal

M Doroana
E Teofilo

Puerto Rico

J Morales-Ramirez
J Santana-Bagur

Spain

J Arribas López
V Boix

Spain

B Clotet
J Gatell Artigas
F Gutiérrez Rodero
MJ Perez Elias
D Podzamczar
P Vicianá Fernández

Switzerland

A Calmy
J Fehr
M Flepp

United Kingdom

M Fisher
M Johnson
M Nelson

USA

C Achenbach
N Bellos
P Benson
L Bhatti
F Bredeek
G Crofoot
D Cunningham
E DeJesus

USA

C Dietz
J Flamm
J Gathe
P Greiger-Zanlungo
K Henry
W Jordan
D Klein
S Lewis
R Lubelchek
C Lucasti
C Mayer
L McCurdy
A Mills
K Mounzer
R Nahass
R Pollard
B Rashbaum
G Richmond
W Robbins
B Rodwick
A Scarsella
D Shamblaw
J Slim
P Tebas
W Towner
M Tribble

USA

T Vanig
B Wade
D Ward
C Zurawski



Changement de technique d'Amplior vers Taqman à S48†

ARN VIH-1, copies/mL, %	STB Amplior S48	STB, Taqman S48	IP+RTV+TVD Amplior, S48	IP+RTV+TVD Taqman S48
<50	94.1	90.0	89.2	83.5
50-200	0.3	3.4	0	2.2
200- <400	0	0	0	0.7
400- <1000	0.3	0	0	0
≥1000	0	0.3	1.4	0
Manquant	0	1.0	0	4.3
N'ayant pas fini le suivi	5.2	5.2	9.4	9.4

Analyse complète = Ensemble des patients inclus dans l'analyse de sécurité clinique (ITT) et excluant ceux avec absence de documentation de résistance aux IP au moment du screening (violation protocole)
 Les patients n'ayant pas fini le suivi ("non completers") sont les patients qui arrêtent prématurément l'étude avant d'entrer dans la fenêtre d'analyse.
 Tous les résultats de CV ARN VIH-1 jusqu'à S96 (incluant la fenêtre snapshot) sont inclus. Y compris ceux arrêtant tôt le traitement de l'étude mais restant dans l'analyse de sécurité clinique.
 Après S48, la technique Taqman est utilisée. Ainsi, les résultats jusqu'à S48 ont été présentés avec les données issues de la technique Amplior.
 Autotal, l'analyse complète exclus 4 patients traités : STB = 3 (présence de résistances exclues au protocole) ; IP+RTV+TVD = 1 (sous Atripla par erreur).

- L'analyse par Taqman à S48 réduit la proportion de patients <50 copies/mL dans les deux bras.
- Bras STB : 94% vs 90% à S48
- Bras IP+RTV+TVD : 89% vs 83% à S48
- Le changement de technique de mesure de la CV n'a pas altéré les résultats globaux de l'étude à aucun point.

† A S48, la technique utilisée pour la mesure de la CV a changé dans l'étude d'Amplior vers Taqman 2.0, ce qui entraîne pour 2-3% des patients dans chaque groupe une CV >50 -200 c/mL avec Taqman 2.0 alors qu'indétectable < 50 cp/mL avec Amplior