



**JNI** 14<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand  
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au  
vendredi 14 juin 2013

Polydome, centre d'expositions  
et des congrès



# Etude STaR

## Résultats à 48 semaines

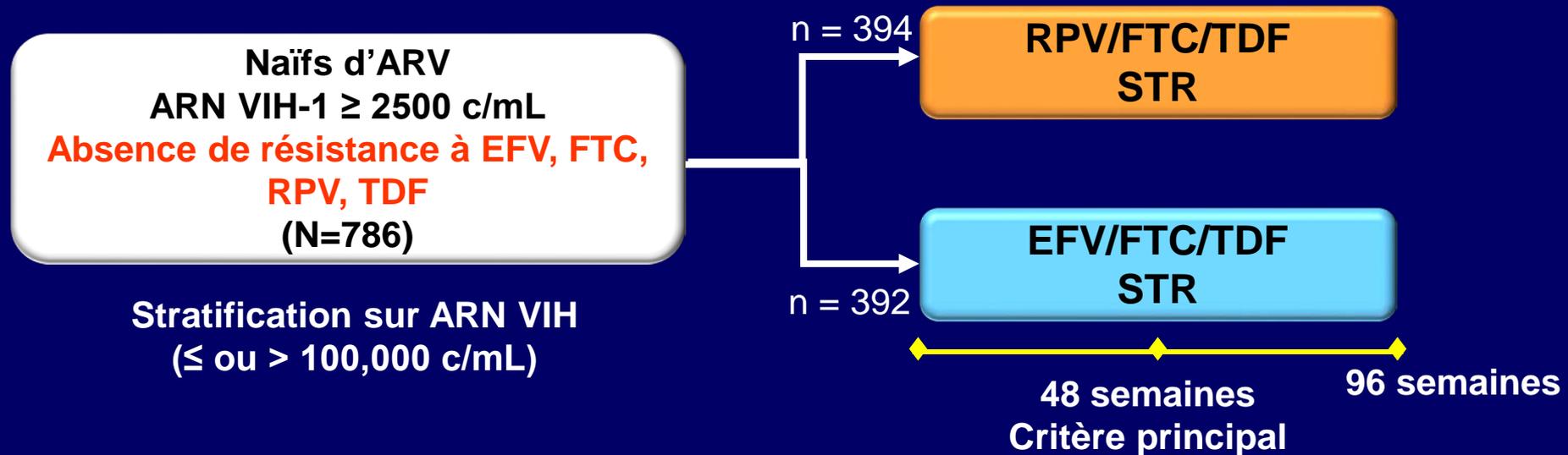
**Jean-Michel Molina (Hôpital Saint-Louis, Paris),  
Patrick Yeni, Pierre-Marie Girard,  
Christine Katlama, Hui Wang,  
Cécile Rabian, Benjamin Zakine**

Étude N° GS-US-264-0110  
Clinical Trials.gov: NCT01309243

# STaR

## Schéma de l'étude

Etude de phase 3b multicentrique, internationale, randomisée, **en ouvert**, sur 96 semaines



**Critère principal :** Efficacité des 2 STRs selon la proportion de patients avec ARN VIH-1  $< 50$  c/mL à 48 semaines (analyse snapshot FDA); marge de non-infériorité de 12%

**Critères secondaires :** Tolérance et efficacité des 2 STRs selon la proportion de patients avec ARN VIH-1  $< 50$  c/mL à 96 semaines (analyse snapshot FDA)  
Variation du taux de CD4 à 48 et 96 semaines  
Résistance (génotype/phénotype) lors de l'échec virologique

# STaR

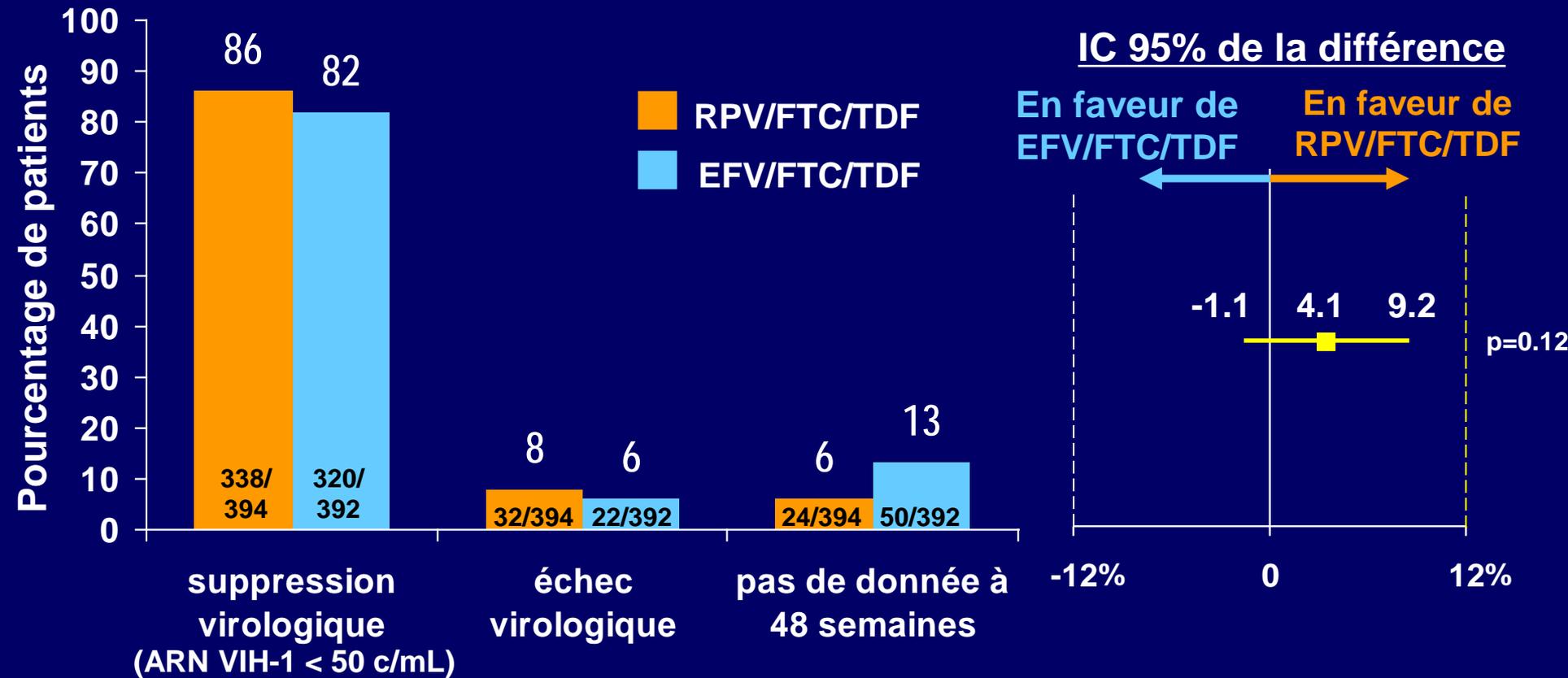
## Caractéristiques à l'inclusion

	<b>RPV/FTC/TDF</b> <b>n = 394</b>	<b>EFV/FTC/TDF</b> <b>n = 392</b>
<b>Age médian, années (Q1, Q3)</b>	<b>37 (29, 45)</b>	<b>35 (28, 45)</b>
<b>Hommes</b>	<b>93%</b>	<b>93%</b>
<b>Race blanche</b>	<b>68%</b>	<b>67%</b>
<b>Race noire</b>	<b>25%</b>	<b>24%</b>
<b>Origine latino-américaine</b>	<b>15%</b>	<b>19%</b>
<b>Taux moyen CD4, cellules/mm<sup>3</sup> (DS)</b>	<b>396 (180)</b>	<b>385 (187)</b>
<b>ARN VIH-1, log<sub>10</sub> copies/mL, (DS)</b>	<b>4,8 (0,7)</b>	<b>4,8 (0,6)</b>
<b>≤ 100,000 copies/mL, n (%)</b>	<b>260 (66%)</b>	<b>250 (64%)</b>
<b>&gt; 100,000 copies/mL, n (%)</b>	<b>134 (34%)</b>	<b>142 (36%)</b>

# STaR

## Succès virologique et variation du taux de CD4 à 48 semaines - analyse snapshot FDA – population ITT

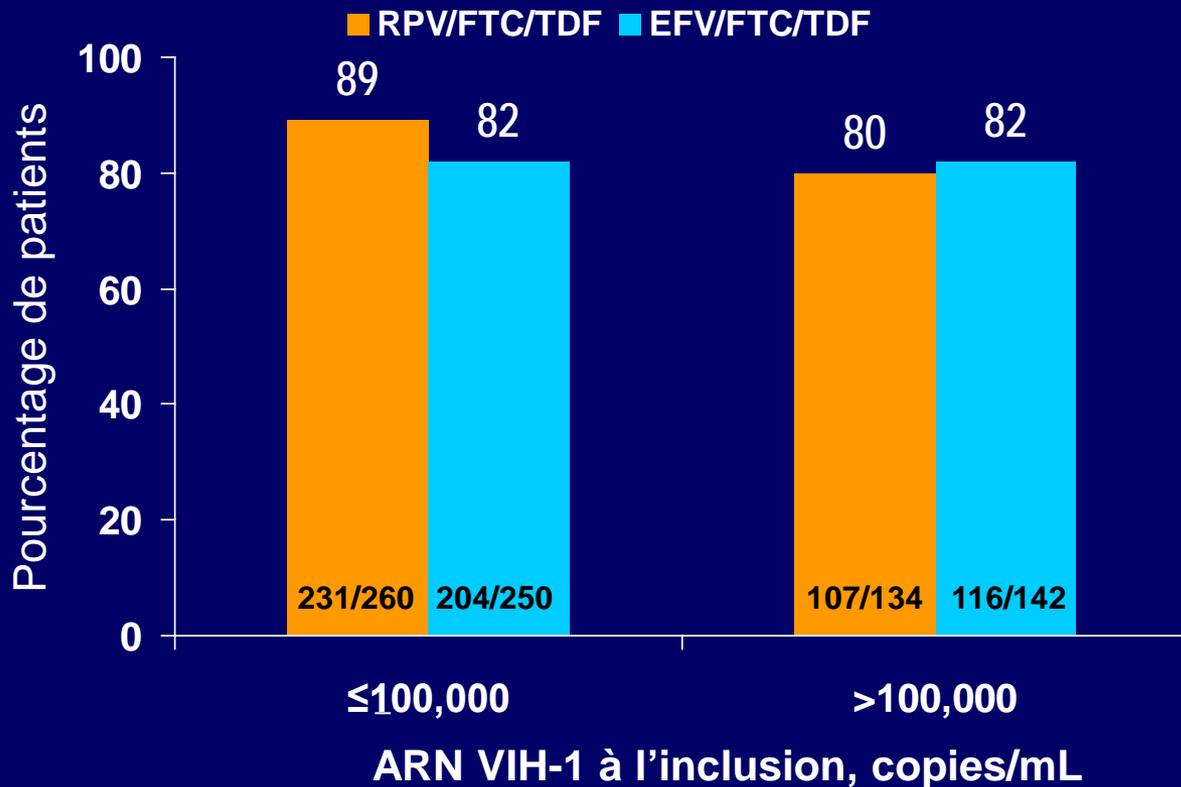
RPV/FTC/TDF est non-inférieur à EFV/FTC/TDF



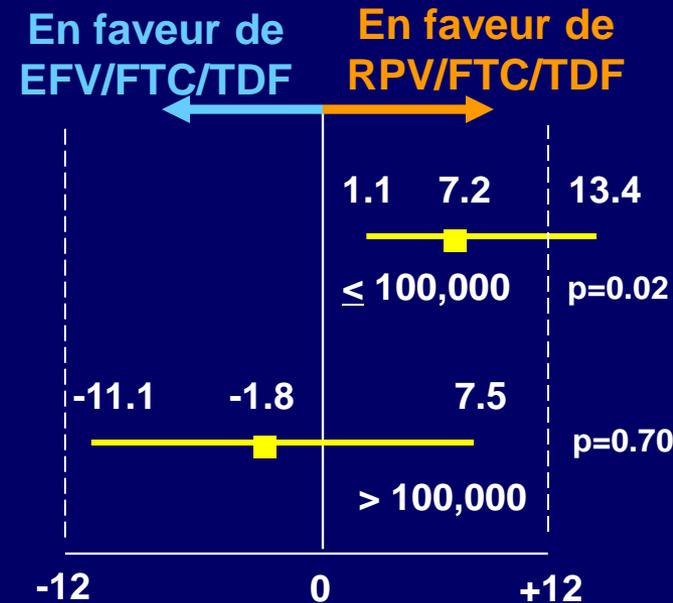
Variation du taux de CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>) : RPV/FTC/TDF + 200 vs EFV/FTC/TDF + 191 (p=0.34)

# STaR

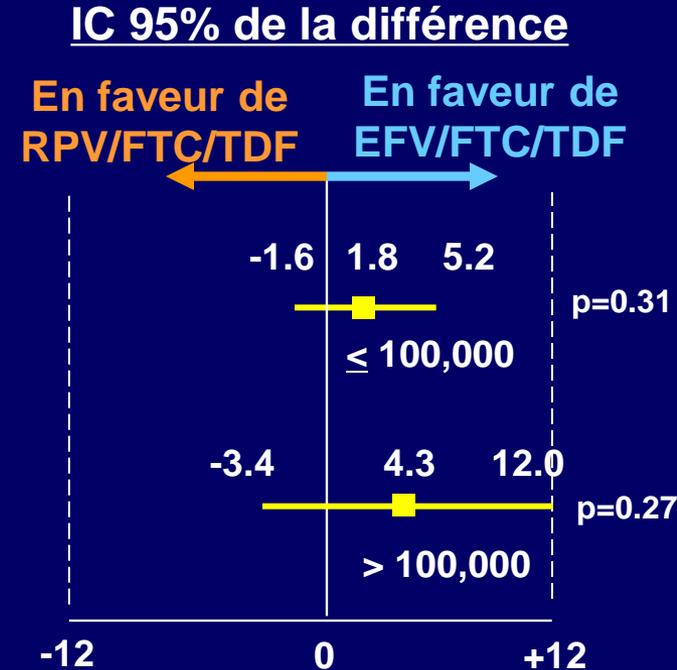
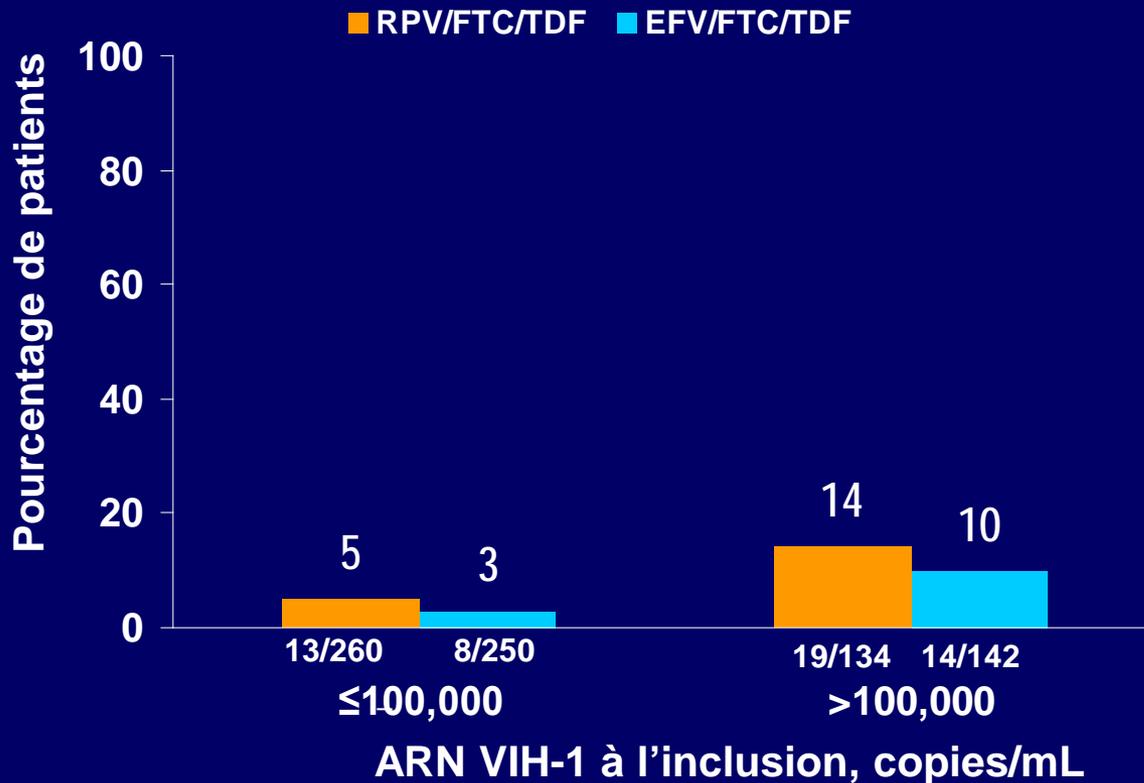
Succès virologique à 48 semaines en analyse snapshot FDA en fonction de l'ARN VIH-1 à l'inclusion ( $\leq$  ou  $>$  100 000 copies/mL)



## IC 95% de la différence



## Echec virologique à 48 semaines en analyse snapshot FDA en fonction de l'ARN VIH-1 à l'inclusion ( $\leq$ ou $>$ 100 000 copies/mL)



# STaR

## Analyse de résistance à 48 semaines

	RPV/FTC/TDF n=394	EFV/FTC/TDF n=392
Patients inclus dans l'analyse de résistance (charge virale confirmée $\geq 400$ cp/ml)	20 (5%)	7 (2%)
Patients avec données de résistance disponibles	20 (5%)	7 (2%)
Patients avec résistance aux ARV	17 (4%)	3 (1%)
Résistance primaire aux INNTI	16 (4%)	3 (1%)
Résistance majeure aux INNTI	E138K/Q (n=6) Y181C/I (n=8) K101E (n=5)	K103N (n=1)
Résistance primaire aux INTI	16 (4%)	1 (0.3%)
Résistance majeure aux INTI	M184V/I (n=15) K65R/N (n=3)	M184I (n=1)
En fonction de l'ARN VIH-1 à l'inclusion		
$\leq 100,000$ c/mL	5/260 (2%)	2/250 (1%)
$> 100,000$ c/mL	12/134 (9%)	1/142 (1%)

# STaR

## Événements indésirables\* (EI) importants (tous grades confondus)

	RPV/FTC/TDF (n=394)	EFV/FTC/TDF (n=392)	
<b>Système nerveux central, n (%)</b>	<b>117 (30%)</b>	<b>198 (51%)</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Événements &gt; 5% des patients (dans l'un ou l'autre bras)</b>			
Etourdissements, vertiges, troubles de l'équilibre	30 (8%)	100 (26%)	
Insomnie	38 (10%)	55 (14%)	
Somnolence	10 (3%)	27 (7%)	
Céphalées	49 (12%)	53 (14%)	
<b>EI neuro-psychiques, n (%)</b>	<b>62 (16%)</b>	<b>147 (38%)</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Événements &gt; 5% des patients† (dans l'un ou l'autre bras)</b>			
Rêves anormaux	23 (6%)	96 (25%)	
Dépression	26 (7%)	35 (9%)	
Anxiété, nervosité	20 (5%)	34 (9%)	

\*événements indésirables communs identifiés dans le RCP US d'éfavirenz

† 1 (0.3%) suicide survenu dans le groupe EFV/FTC/TDF, J 36 de l'étude

# STaR

## Evénements indésirables et anomalies biologiques de grade 3 ou 4

	RPV/FTC/TDF (n=394)	EFV/FTC/TDF (n=392)
<b>EI grade 3 ou 4, n (%)</b>	<b>29* (7.4%)</b>	<b>54† (13.8%)</b>
<b>EI grade 3 ou 4 importants</b>		
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>3 (0.8%)</b>	<b>5 (1.3%)</b>
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>5 (1.3%)</b>	<b>5 (1.3%)</b>
<b>Troubles neuro-psychiques</b>	<b>6 (1.5%)</b>	<b>13 (3.3%)</b>
<b>Troubles cutanés</b>	<b>1 (0.3%)</b>	<b>3 (0.8%)</b>
<b>Anomalies biologiques grade 3 ou 4, n (%)</b>	<b>68‡ (17.3%)</b>	<b>63§ (16.2%)</b>
<b>Arrêts pour EI, n (%)</b>	<b>10 (2.5%)</b>	<b>34 (8.7%)</b>

**p<0.001**

\* événements survenus spécifiquement dans le groupe FTC/RPV/TDF pour > 1 patient : asthénie, syncope, dépression, lithiase rénale

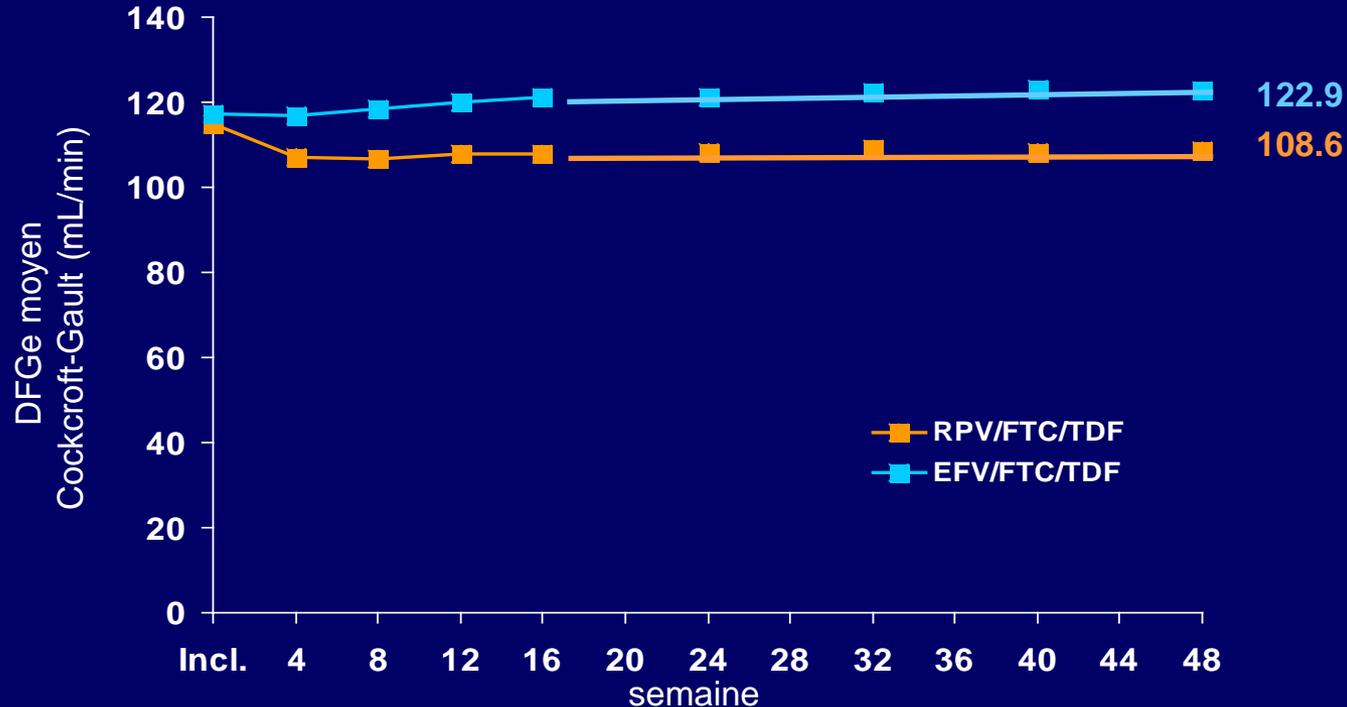
† événements survenus spécifiquement dans le groupe EFV/FTC/TDF pour >1 patient : diarrhée, fièvre, créatine phosphokinase augmentée, enzymes hépatiques augmentées, céphalées, dépression, anxiété, insomnie, troubles bipolaires, tentative de suicide

‡ anomalies biologiques grade 3 ou 4 survenus pour ≥ 1% dans le groupe RPV/FTC/TDF : ALAT, ASAT, GGT, amylase, neutrophiles, créatine kinase, hyperglycémie, glycosurie, hématurie

§ anomalies biologiques grade 3 ou 4 survenus pour ≥ 1% dans le groupe EFV/FTC/TDF : ALAT, ASAT, GGT, amylase, créatine kinase, cholestérol total, glycosurie, hématurie

# STaR

## DFGe (Cockcroft-Gault) de l'inclusion à la semaine 48



- Variations du DFGe (Cockcroft-Gault, mL/min) à 48 semaines: RPV/FTC/TDF -5.4 ; EFV/FTC/TDF +4.6 (p <0.001)
- Créatininémie (Cr) à l'inclusion (moyenne,  $\mu\text{mol/L}$ ) : RPV/FTC/TDF 86.6 ; EFV/FTC/TDF 86.6
- Variation de la Cr à 48 semaines (moyenne,  $\mu\text{mol/L}$ ) : RPV/FTC/TDF + 6.2 ; EFV/FTC/TDF: - 3.5
- Arrêt du traitement pour 1 patient (0.3%) dans chaque groupe pour insuffisance rénale. Pas d'autre arrêt suite à EI rénal ou urinaire
- *in vitro* la RPV inhibe le transporteur rénal OCT2 intervenant dans la sécrétion tubulaire de la créatinine<sup>1</sup>

# STaR

## Conclusions

- **Au total, RPV/TDF/FTC est non-inférieur à EFV/FTC/TDF à 48 semaines en termes de succès (critère principal – analyse ITT snapshot FDA)**
  - Différence statistiquement significative (mais modérée) en faveur de RPV/FTC/TDF en cas d'ARN VIH-1 à l'inclusion  $\leq 100,000$  copies/mL
  - Non-infériorité en cas d'ARN VIH-1 à l'inclusion  $> 100,000$  copies/mL
- **Au total, taux d'échec virologique globalement similaire pour RPV/FTC/TDF (8%) vs EFV/FTC/TDF (6%) au cours des 48 semaines**
  - Fréquence d'échecs virologiques plus élevée avec RPV et plus de sélection de résistance en cas d'échec (surtout pour les patients  $> 100.000$  cp/ml)
- **RPV/FTC/TDF est significativement mieux toléré que EFV/FTC/TDF**
  - Moins d'événements indésirables neurologiques et neuro-psychiques
  - Moins d'arrêts de traitement pour événements indésirables
  - Cependant, réduction modérée mais significative de la clairance de la créatinine
- **RPV/FTC/TDF est une nouvelle option de STR chez les patients naïfs ayant un virus sensible aux 3 molécules et une charge virale  $\leq 100.000$  cp/ml**

# Remerciements

aux patients de l'étude, aux investigateurs et à leurs équipes,  
et à l'équipe de l'étude STaR

## AUSTRALIE

Baker, David  
Bloch, Mark  
Cooper, David  
Finlayson, Robert  
Moore, Richard  
Roth, Norman  
Smith, Don

## AUTRICHE

Haas, Bernhard  
Rieger, Armin  
Zangerle, Robert

## BELGIQUE

Florence, Eric  
Van Wijngaerden, Eric  
Vandercam, Bernard

## CANADA

Angel, Jonathan  
Brunetta, Jason  
Conway, Brian  
Hull, Mark  
Lalonde, Richard  
Rachlis, Anita  
Trottier, Benoit  
Walmsley, Sharon

## FRANCE

Bollens, Diane  
Cotte, Laurent  
De Truchis, Pierre  
Durant, Jacques  
Katlama, Christine  
Molina, Jean-Michel  
Pialoux, Gilles  
Yeni, Patrick

## ALLEMAGNE

Arastéh, Keikawus  
Esser, Stefan  
Hoffman, Christian  
Jäger, Hans  
Kern, Winfried  
Lutz, Thomas  
Rockstroh, Jurgen  
van Lunzen, Jan

## ITALIE

Antinori, Andrea  
Lazzarin, Adriano

## PORTUGAL

Doroana, Manuela

## ESPAGNE

Arribas, Jose  
Gutierrez-Rodero, Felix  
Podzamczar, Daniel  
Portilla, Joaquín

## SUISSE

Cavassini, Matthias  
Furrer, Hansjakob

## ROYAUME UNI

Fisher, Martin  
Johnson, Margaret  
Moyle, Graeme  
Orkin, Chloe  
Wilkins, Edmund

## ETATS UNIS

Albrecht, Helmut  
Bellos, Nicholaos  
Benson, Paul  
Berger, Daniel  
Bolan, Robert  
Brachman, Philip  
Brar, Indira  
Bredeek, Fritz  
Brinson, Cynthia  
Burack, Jeffery  
Casanas, Beata  
Cohen, Calvin  
Cook, Paul  
Coulston, Daniel  
Creticos, Catherine  
Crofoot, Gordon  
Cruickshank, Frederick  
Daar, Eric  
DeJesus, Edwin  
deVente, Jerome  
Dretler, Robin  
Elion, Richard  
Flamm, Jason  
Follansbee, Stephen  
Gallant, Joel  
Garcia, Fernando  
Gathe, Joseph  
Greiger-Zanlungo, Paola  
Grossberg, Robert  
Hardy, David  
Hawkins, Trevor  
Henry, W Keith  
Hite, Amy  
Hsu, Ricky  
Johnson, Marc  
Jordan, Wilbert

Kinder, Ford  
Klein, Daniel  
Lucasti, Christopher  
Martorell, Claudia  
Mayer, Cynthia  
McDonald, Cheryl  
McGowan, Joseph  
McKellar, Mehri  
Mildvan, Donna  
Mills, Anthony  
Morales Ramirez, Javier  
Mounzer, Karam  
Palella, Frank  
Palmieri, Phillip  
Parks, David  
Petroll, Andrew  
Pollard, Richard  
Prelutsky, David  
Ramgopal, Moti  
Rashbaum, Bruce  
Richmond, Gary  
Robbins, William  
Rodriguez, Jorge  
Rodwick, Barry  
Ruane, Peter  
Saag, Michael  
Scribner, Anita  
Segal- Maurer, Sorana  
Sension, Michael  
Shalit, Peter  
Shamblaw, David  
Shikuma, Cecilia  
Slim, Jihad  
Stephens, Jeffrey  
Tebas, Pablo  
Thompson, Melanie

Towner, William  
Vanig, Thanos  
Voskuhl, Gene  
Wade, Barbara  
Ward, Douglas  
Wheeler, David  
Wilkin, Aimee  
Wohl, David  
Wohlfeiler, Michael  
Young, Benjamin  
Zolopa, Andrew

## Equipe étude STaR

Das Wadhvani, Babi  
Green, Elisabeth

## Equipe projet COMPLERA

Kozub, Benjamin  
Saba, Dina  
Lin, Helen  
Watt, Jennifer  
White, Kirsten  
Lai, Mae  
Chuck, Susan

Back up

---

# Contexte

- **RPV/FTC/TDF est un schéma thérapeutique bien toléré en un comprimé unique par jour (*Single Tablet Regimen, STR*)<sup>1,2</sup>**
- **ECHO et THRIVE ont montré que RPV+FTC/TDF est non-inférieur à EFV+FTC/TDF chez des patients naïfs de traitement antirétroviral (ARV)**
  - **Ces études étaient conduites en aveugle, contrôlées par placebo, avec des comprimés multiples, avec différentes contraintes alimentaires nécessitant deux prises par jour**
- **Le STR améliore l'observance<sup>3</sup>**
- **STaR est la première étude comparant l'efficacité, l'innocuité et la tolérance des 2 STR RPV/FTC/TDF et EFV/FTC/TDF**

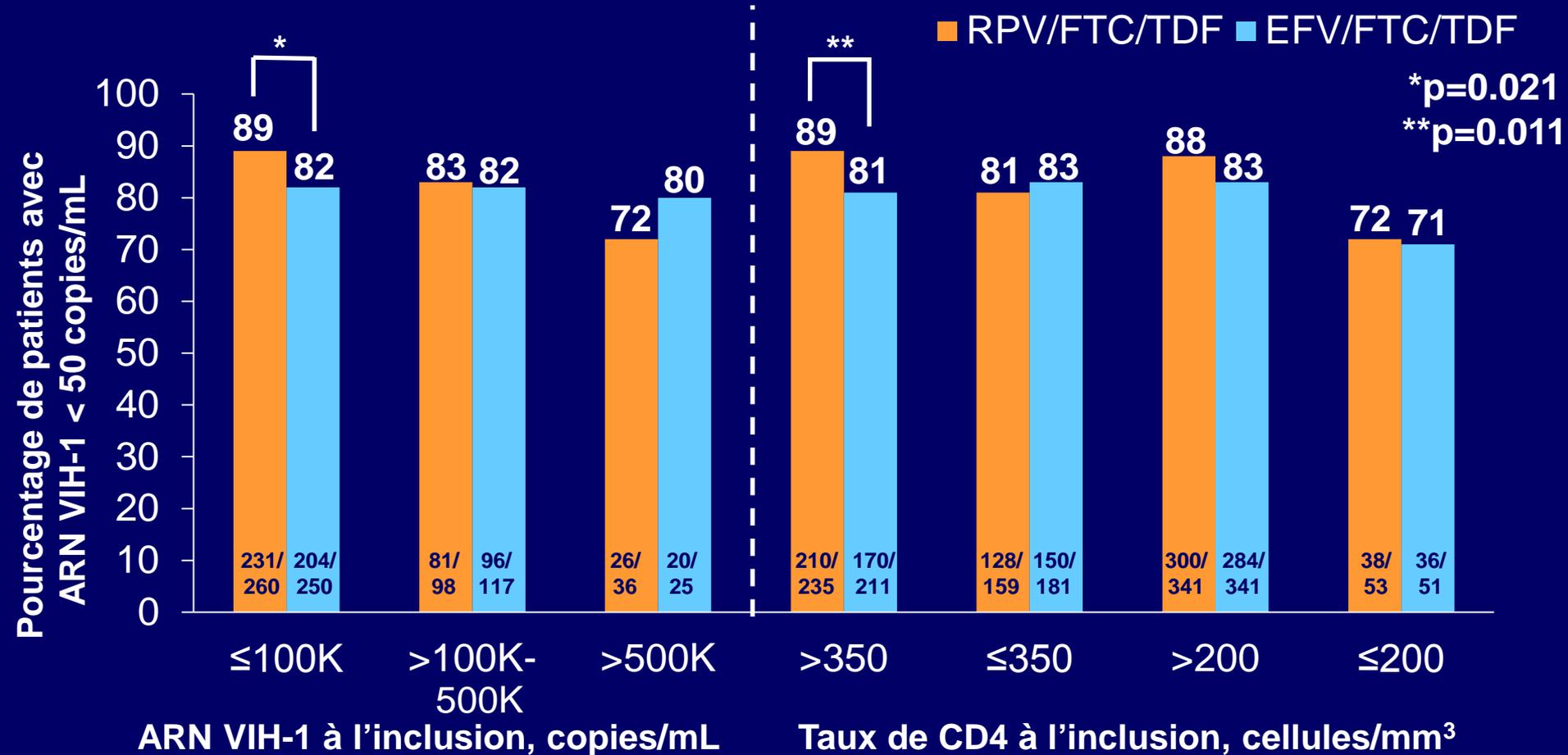
1. COMPLERA. US Prescribing Information 01/2013. Gilad Sciences, Inc.

2. EVIPLERA. Résumé des Caractéristiques du Produit 12/2011. Gilad Sciences, Inc.

3. Raboud, J., AIDS Behav. OCT2011; 15(7):1397-1409

# STaR

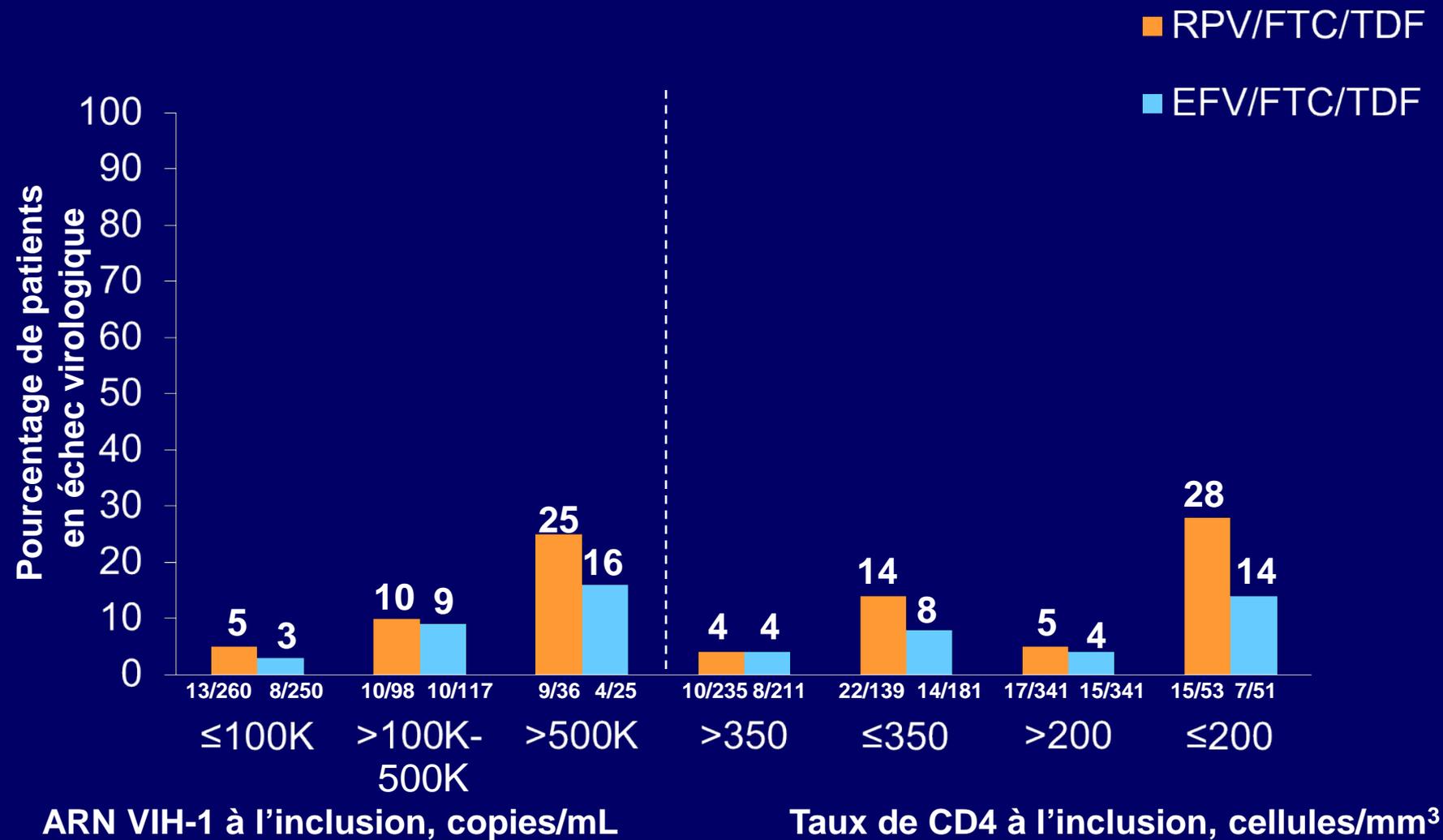
## Succès virologique à 48 semaines en analyse snapshot FDA en fonction de l'ARN VIH-1 ou du taux de CD4+ à l'inclusion – population ITT



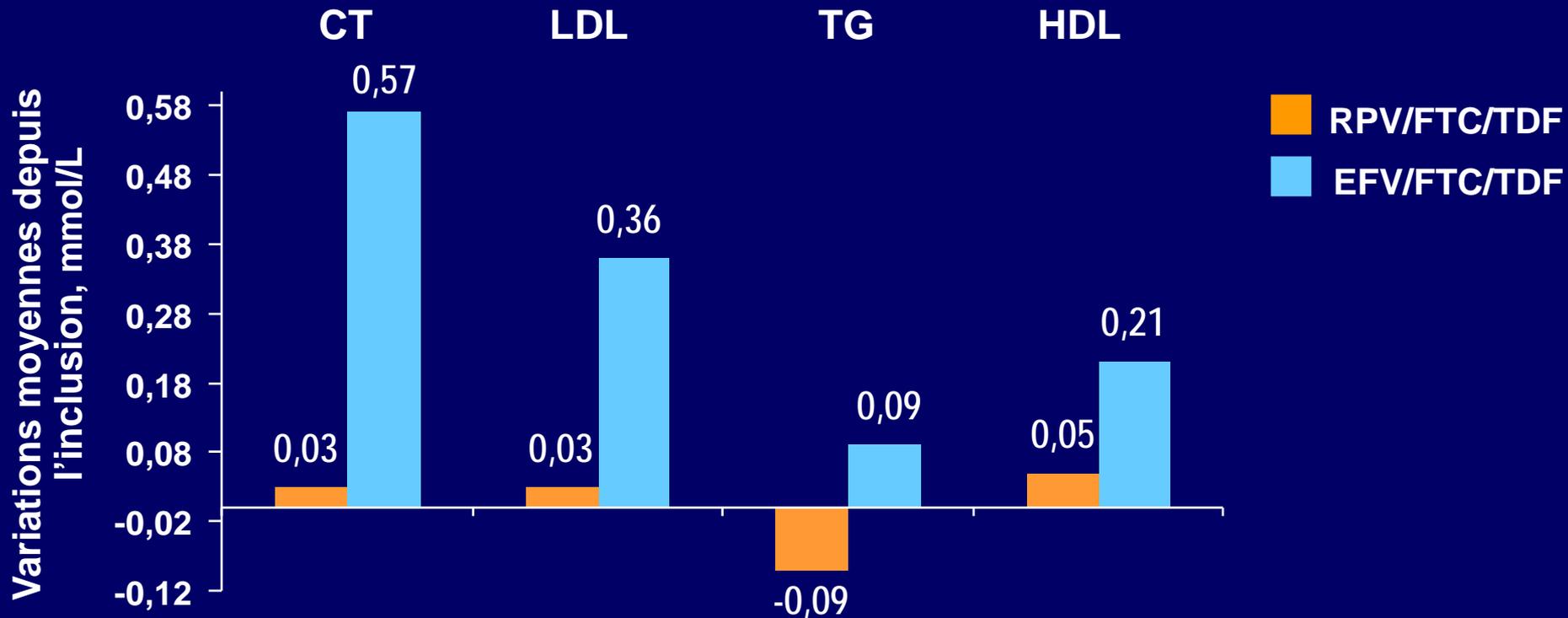
différence statistiquement significative en faveur de RPV/FTC/TDF pour les patients avec ARN VIH-1 ≤100,000 copies/mL ou taux de CD4 >350 cellules/mm<sup>3</sup> à l'inclusion

# STaR

Echec virologique à 48 semaines en analyse snapshot FDA en fonction de l'ARN VIH-1 ou du taux de CD4+ à l'inclusion – population ITT



# Variations des paramètres lipidiques à jeun de l'inclusion jusqu'à la semaine 48



$p < 0.001$  pour toutes les comparaisons entre les groupes de traitement en ANOVA

Valeurs moyennes à l'inclusion, mmol/L

4.24 4.22

2.69 2.66

1.37 1.46

1.14 1.14

**Variation du rapport CT:HDL à 48 semaines : - 0,2 dans les 2 groupes**