



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Switch de INNTI+FTC/TDF par E/C/F/TDF : maintien de l'efficacité virologique et bon profil de tolérance

Essai STRATEGY-NNRTI (GS-US-236-0121) Résultats à 48 semaines

**B. Hoen,¹ M. Dupon,² PM. Girard,³ P. Yeni,⁴ A. Pozniak,⁵
W. Garner,⁶ T. Nguyen⁶**

¹CHU Pointe-à-Pitre, Guadeloupe ; ²CHU Pellegrin, Bordeaux ; ³CHU St Antoine, Paris ; ⁴CHU Bichat-Claude Bernard, Paris ;
⁵Chelsea and Westminster Hospital, Londres, Royaume-Uni ; ⁶Gilead Sciences, Inc., Foster City, USA



STRATEGY – NNRTI :

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 ^{1,2}**
- **L'inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) éfavirenz est associé à des effets indésirables neuropsychiatriques et doit être pris à jeûn et au moment du coucher ³**
- **Les patients en succès virologique sous traitement par INNTI + emtricitabine/tenofovir DF pourraient bénéficier du remplacement de leur traitement par STB, trithérapie en un seul comprimé par jour (single tablet regimen, STR)**

1. Wohl D, Cohen C, Gallant J, et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) Demonstrates Durable Efficacy and Favorable Long-term Safety Profile versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF (ATR) at Week 144 in Treatment-naïve HIV Patients. ICAAC; 10-13 September 2013; Denver, Colorado, USA.

2. Clumeck N, Molina JM, Henry K, et al. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (STB) Has Durable Efficacy and Differentiated Safety Compared to Atazanavir Boosted by Ritonavir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF in Treatment-naïve HIV-1 Infected Patients: Week 144 Results. 14th EAC; October 2013; Brussels, Belgium.

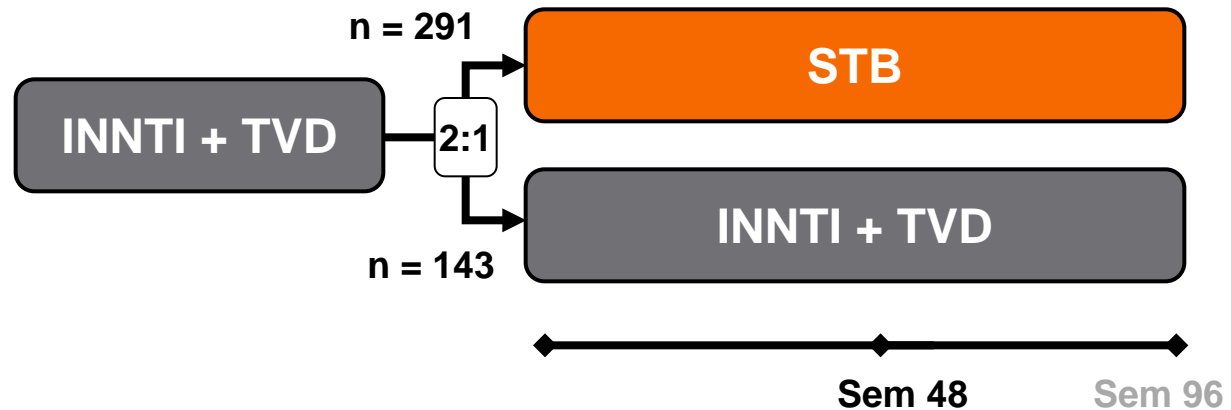
3. Sustiva® (Efavirenz) Capsules for Oral Use Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb, revised August 2012.

STRATEGY – NNRTI : schéma de l'étude

- **Essai multicentrique, randomisé, sans insu, de 96 semaines**

Critères d'éligibilité :

- Sous INNTI + TVD avec CV < 50 c/mL depuis au moins 6 mois
- Sous un 1^{er} ou 2^{ème} traitement ARV
- Pas d'antécédent d'échec virologique et absence de résistance à FTC ou TDF sur les génotypes antérieurs
- DFG_{eCG} ≥ 70 mL/min



- **Critère principal :** Proportion de patients qui maintiennent un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à S48 (algorithme Snapshot de la FDA, marge de non-infériorité de 12%)
- **Critères secondaires/tertiaires :**
 - Variation du taux de CD4 et tolérance des deux schémas jusqu'à la semaine 96
 - Paramètres rapportés par les patients à travers des autoquestionnaires patients[†]
- **Analyses par sous-groupes :**
 - Succès virologique
 - Variation des paramètres lipidiques à jeûn de l'inclusion jusqu'à S48

[†] Paramètres rapportés par les patients : HIV Symptom Index, HIV Treatment Satisfaction

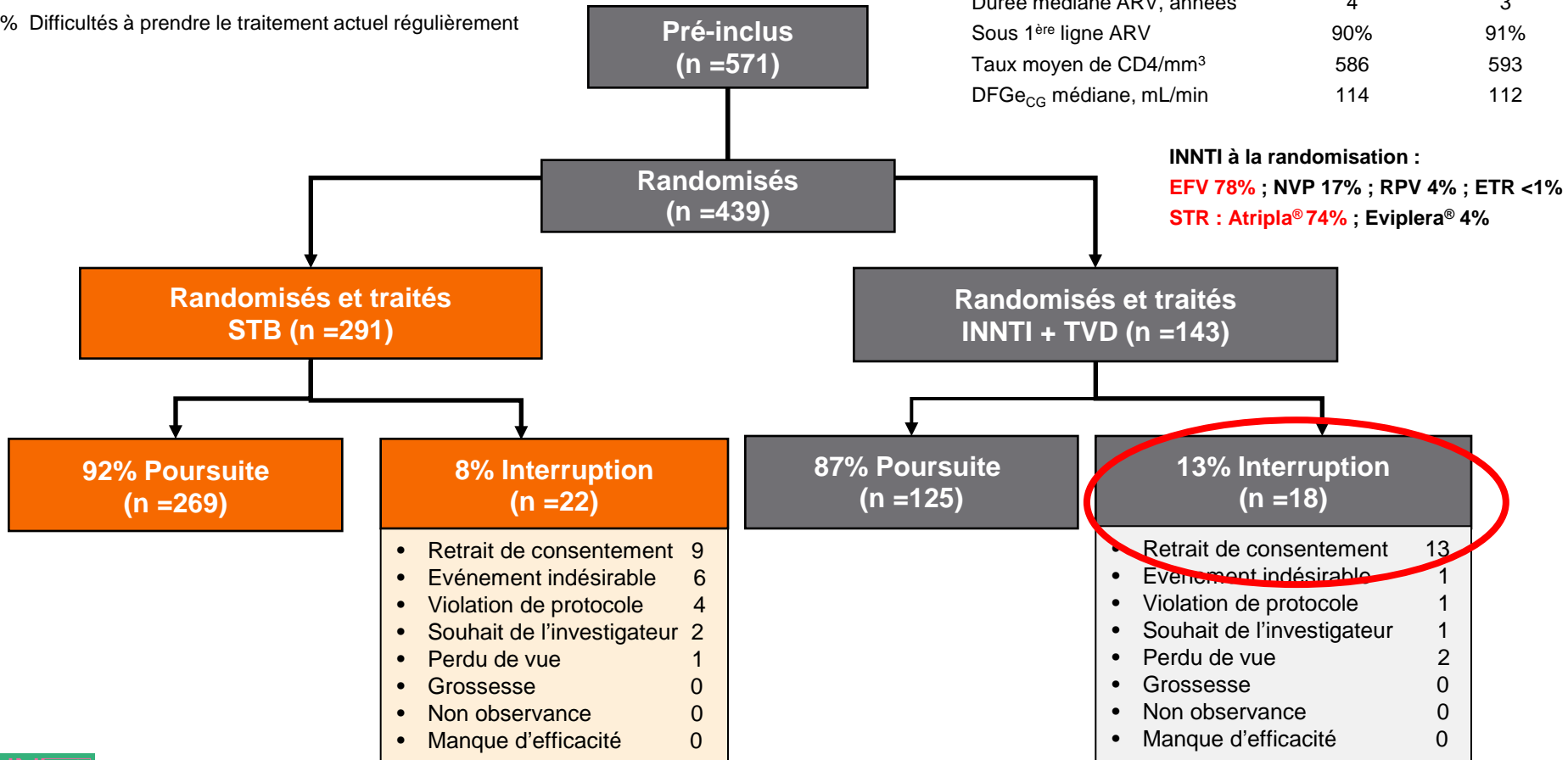
STB Stribild® : co-formulation elvitégravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg, ténofovir DF 300 mg
L'étude GS-US-236-0121 est enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT01495702

STRATEGY – NNRTI : Caractéristiques à l'inclusion et devenir des patients

Raisons rapportées par les patients pour participer †

- 48% Souhait de simplifier leur traitement actuel ‡
- 20% Inquiétudes sur les EI à long terme du traitement actuel
- 14% Difficultés à bien tolérer le traitement actuel
- 5% Difficultés à prendre le traitement actuel régulièrement

	STB	INNTI + TVD
Age médian	43	39
Hommes	92%	94%
Non-caucasiens	21%	24%
Durée médiane ARV, années	4	3
Sous 1 ^{ère} ligne ARV	90%	91%
Taux moyen de CD4/mm ³	586	593
DFGe _{CG} médiane, mL/min	114	112



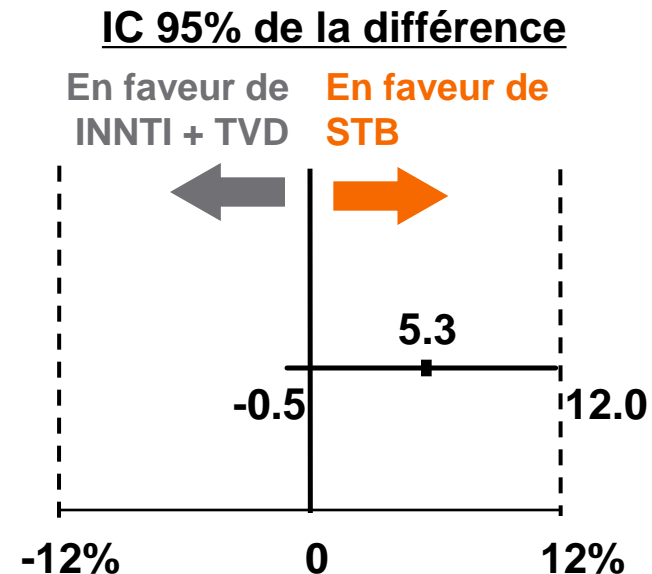
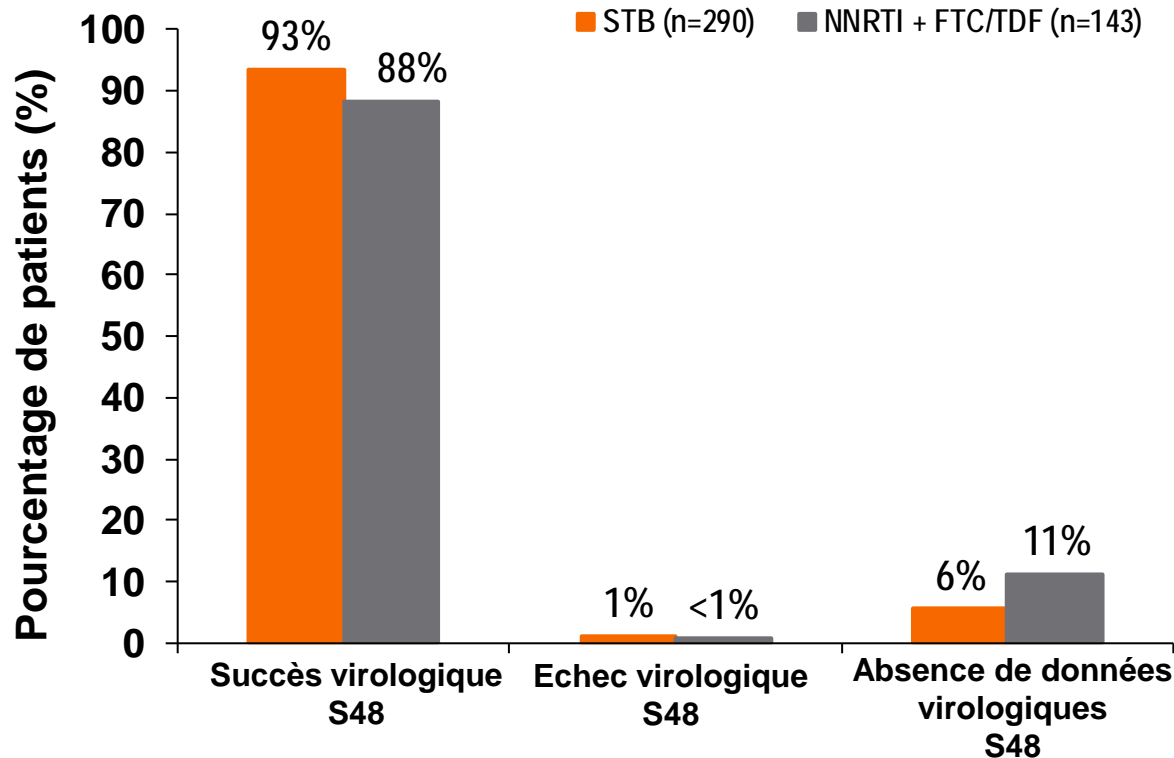
15^{es} JN1, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

† possibilité de donner plus d'une raison de participer à l'étude ‡ La "simplification" était définie par le patient et pouvait avoir d'autres significations que le nombre de cp et/ou la fréquence des prises

Le devenir des patients inclue ceux qui ont interrompu le traitement avant ou après S48. Gel des données basé sur le LPLV à S48, le 14/11/2013

STRATEGY – NNRTI :

critère principal : ARN VIH-1 < 50 cp/mL



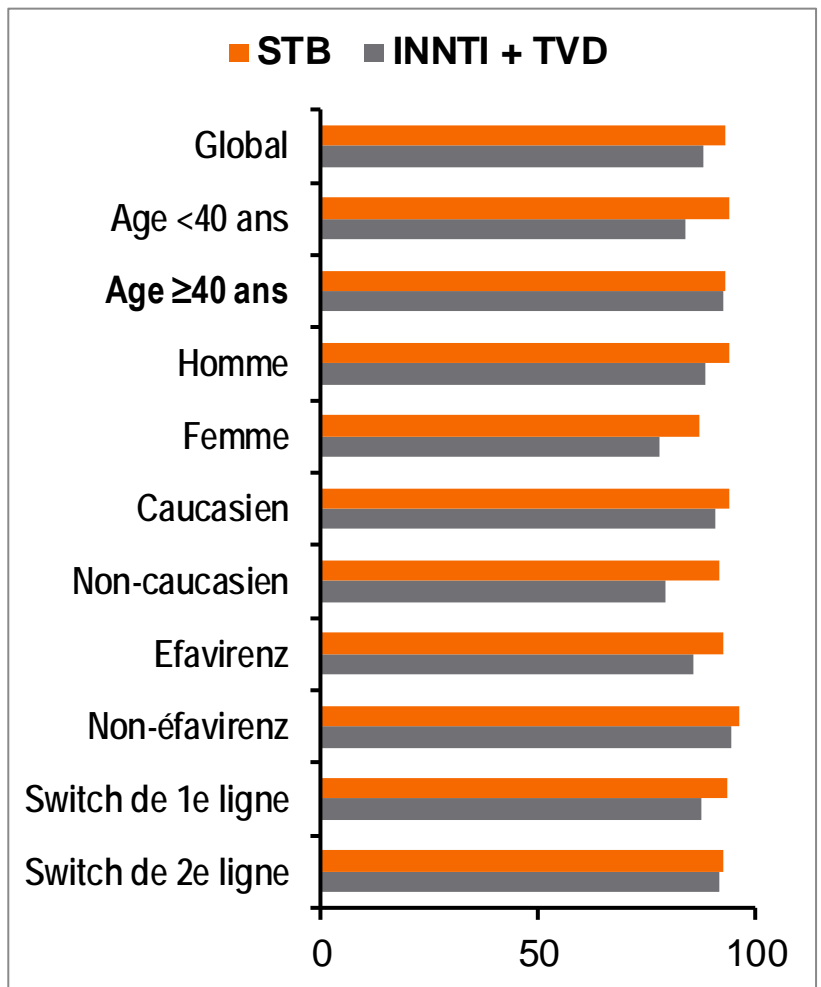
Taux de CD4 (cellules/mm ³)	Inclusion (moyenne)	ΔSem 48 (moyenne)	Valeur de p (Δ S48 - Inclusion)
STB	586	+56	<0.001
INNTI + TVD	593	+58	<0.001

STRATEGY – NNRTI : résultats virologiques à S48 (Snapshot)

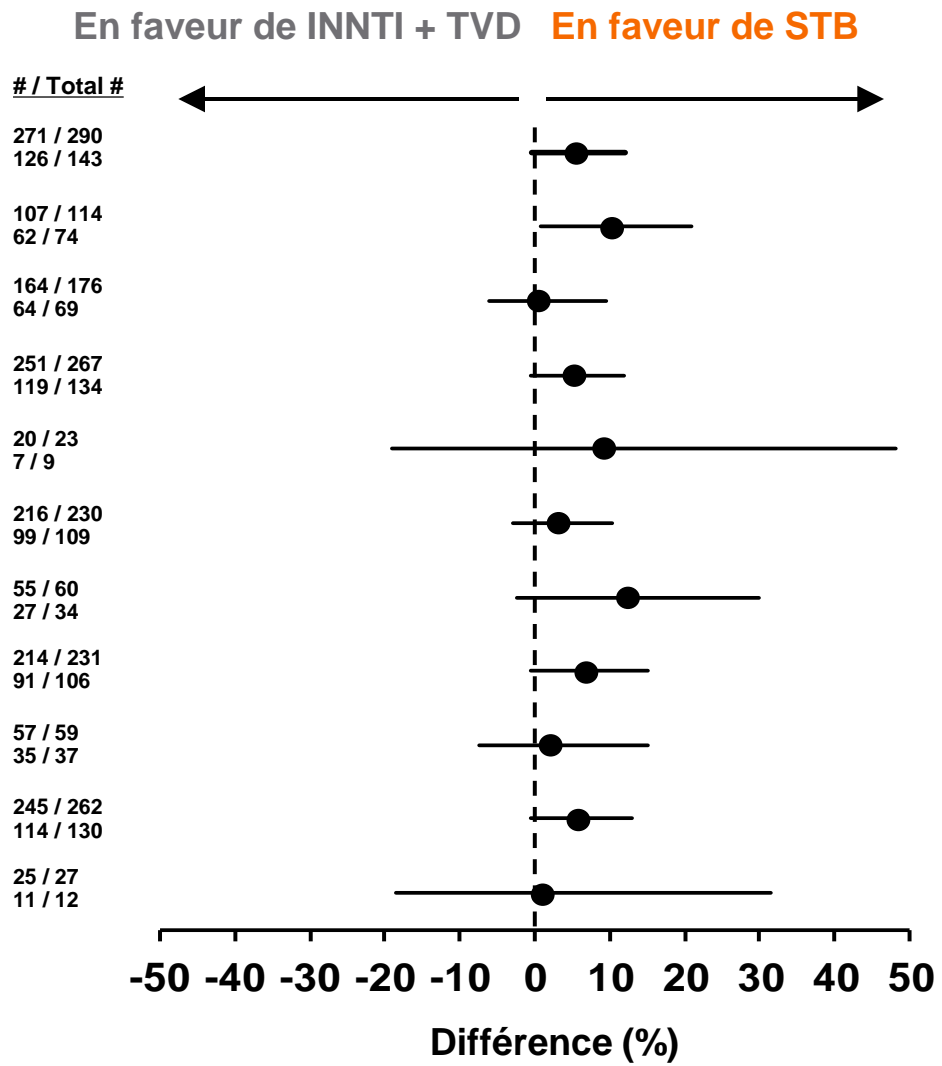
	STB (n =290) ^a	INNTI + TVD (n =143)
Succès virologique à la semaine 48		
ARN VIH-1 < 50 copies/mL	271 (93.4%)	126 (88.1%)
Echec virologique à la semaine 48	3 (1.0%)	1 (0.7%)
ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL	2	1
Arrêt de traitement pour manque d'efficacité	0	0
Arrêt de traitement pour autre raison et dernière CV disponible ≥ 50 copies/mL	1	0
Absence de donnée virologique dans la fenêtre de la semaine 48	16 (5.5%)	16 (11.2%)
Arrêt de traitement pour EI	5	1
Arrêt de traitement pour autre raison et dernière CV disponible < 50 copies/mL	11	13
Donnée manquante dans la fenêtre de la visite S48 mais sous traitement de l'étude	0	2

STRATEGY – NNRTI : succès virologique

Analyses par sous-groupe



Succès virologique (%)



Différence (%)

Le succès virologique et la différence pour le sous-groupe avec > 2 schémas antérieurs ne sont pas présentés en raison d'une taille d'échantillon trop faible



STRATEGY – NNRTI :

absence d'émergence de résistance au traitement

	STB (n =290)	INNTI + TVD (n =143)
Patients inclus dans l'analyse de résistance*, n (%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)
Patients avec données de résistance disponibles, n	1	1
Patients avec résistance au traitement ARV, n (%)	0	0
Toute résistance majeure aux inhibiteurs d'intégrase, n	0	0
Toute résistance majeure aux INNTI ou IP, n	0	0
Toute résistance majeure aux INTI, n	0	0

Les deux patients inclus dans la population d'analyse de résistance ont par la suite atteint un ARN VIH-1 <50 copies/mL sous le traitement de l'étude

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

STRATEGY – NNRTI :

résumé des événements indésirables (EI)

	STB (n =291)	INNTI + TVD (n =143)
Événements indésirables (EI)	81%	75%
Grade 3 ou 4	7%	6%
EI graves	5%	4%
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	2%[†]	1%**
Décès	0.3%[‡]	0

[†] Dysgueusie (1); élévation de la créatinine sérique sans hypophosphatémie, glycosurie, ou protéinurie, associée à une insuffisance cardiaque congestive post-infarctus du myocarde et prise de cocaïne (1); suicide (1); prurigo (1); syndrome de Fanconi acquis (1); arthralgies, coccydonie, paraesthésies, atrophie musculaire, hypoesthésie (chez 1 patient)

** Troubles de l'humeur (1)

[‡] Suicide

- La plupart des événements indésirables étaient de grade 1 ou 2
- Aucun EI grave rapporté chez > 1 patient dans le groupe STB
- Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rares
 - Tubulopathie rénale proximale dans le groupe STB (1)
 - Patient avec des signes de tubulopathie rénale proximale à l'inclusion; résolutif à l'arrêt du traitement
 - Élévation isolée de la créatinine sérique dans le groupe STB (1)

STRATEGY – NNRTI :

EI survenus chez $\geq 5\%$ patients

	STB (n =291)	INNTI + TVD (n =143)
Infection des voies aériennes supérieures	10%	7%
Céphalées*	10%	3%
Rhinopharyngite	9%	10%
Diarrhées	8%	7%
Nausées*	8%	3%
Toux	7%	2%
Insomnie	6%	5%
Asthénie	5%	1%
Arthralgies	5%	3%

Evénements indésirables apparus sous traitement chez $\geq 5\%$ patients dans l'un ou l'autre des bras

* Différence de pourcentage entre les groupes $\geq 5\%$. La significativité statistique n'a pas été recherchée

Evénements indésirables conformes au profil de tolérance connu de STB

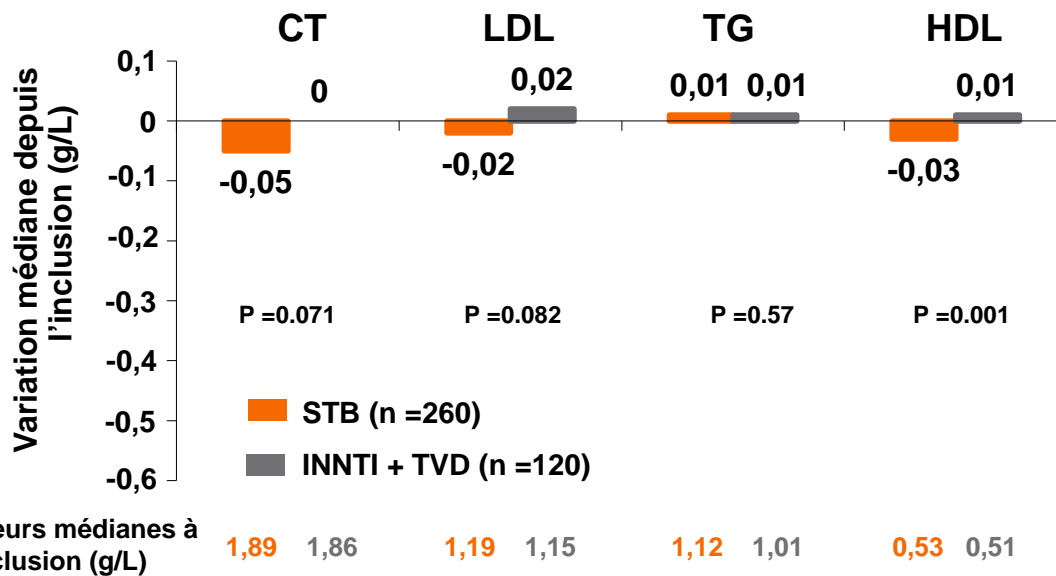
STRATEGY – NNRTI : anomalies biologiques

- Anomalies biologiques de grade 3 ou 4 ($\geq 2\%$)

	STB (n =291)	INNTI+ TVD (n =143)
Anomalies biologiques de grade 3 ou 4*	10%	14%
CPK ($\geq 10 \times$ LSN)	4%	6%
ASAT ($> 5 \times$ LSN)	$< 1\%$	2%
GGT ($> 5 \times$ LSN)	$< 1\%$	2%

*Anomalies biologiques grade 3 ou 4 survenues sous traitement chez $\geq 2\%$ patients dans l'un ou l'autre des bras. Aucun patient n'a arrêté le traitement pour problème hépatique

- Variation depuis l'inclusion des paramètres lipidiques à jeûn



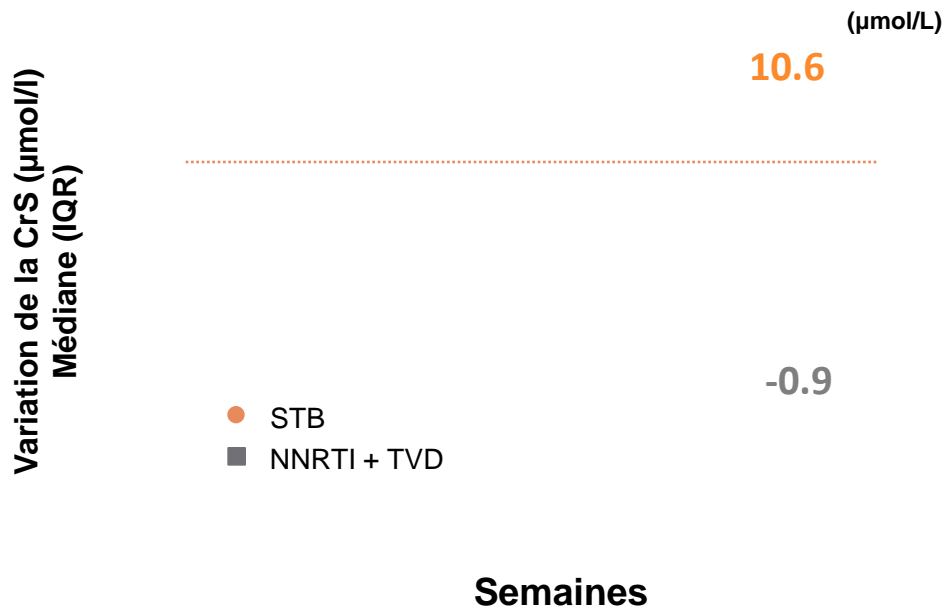
- Petite diminution de l'inclusion jusqu'à S48 du HDL après le changement pour STB
- Variations depuis l'inclusion du ratio CT/HDL non statistiquement significatives

Valeur de p pour toutes les comparaisons entre les groupes de traitement d'après le test de la somme des rangs de Wilcoxon significative uniquement pour le HDL (p =0.001)

L'analyse de sécurité a porté sur les patients qui étaient randomisés et qui ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude

STRATEGY – NNRTI : variation de la créatinine sérique et de la ClCr depuis l'inclusion jusqu'à S48

Créatinine sérique (CrS)



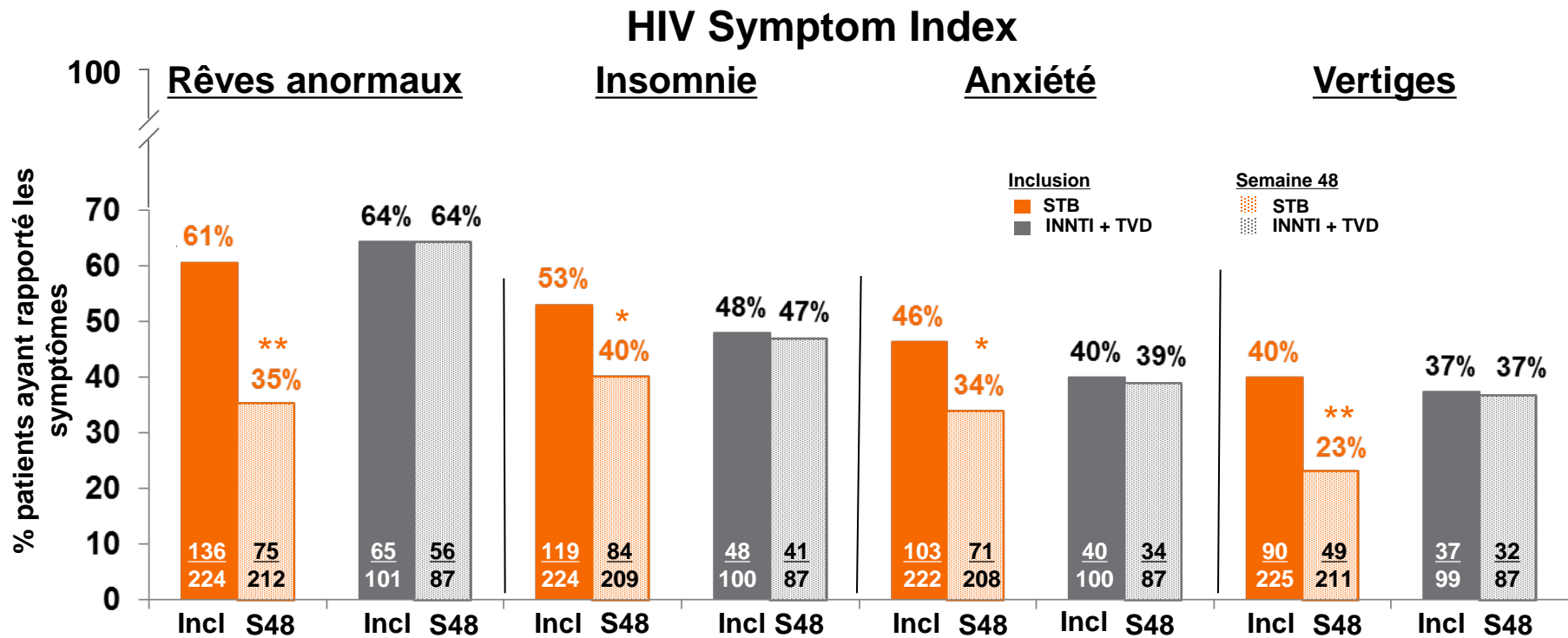
Clairance de la créatinine (ClCr)



- Variations de la créatinine sérique et de la ClCr concordantes avec l'inhibition par COBI du transporteur MATE-1 (SLCA7A1)

STRATEGY – NNRTI : sous-groupe éfavirenz

Paramètres rapportés par les patients



- Les patients qui ont changé leur traitement par EFV + TVD pour STB avaient
 - des taux plus faibles de symptômes neuropsychiatriques à S48 comparés à l'inclusion
 - des scores de satisfaction du traitement plus élevés à S24 (moyenne : 21 vs 14, $p < 0.001$)[^]

* $P < 0.01$ & ** $P < 0.001$ (comparaison avec l'inclusion dans les groupes de traitement). Diminutions observées à S4 et maintenues jusqu'à S48
 $P < 0.001$, rêves anormaux & $P < 0.01$, vertiges (comparaison des changements depuis l'inclusion jusqu'à S48 entre les groupes de traitement)
[^] HIV Treatment Satisfaction questionnaire, éventail de score : -30 à 30



STRATEGY – NNRTI : conclusions

- **Le switch par STB s'est avéré non inférieur au maintien d'une trithérapie de type INNTI + TVD en termes de maintien de l'indéfectabilité virologique à S48**
 - Taux élevés d'efficacité virologique dans les sous-groupes d'âge, de sexe, de race, d'utilisation d'EFV ou non, et du nombre de traitements ARV antérieurs
 - Pas d'émergence de mutations de résistance dans les rares cas d'échec virologique
- **STB bien toléré avec de faibles taux d'arrêts pour événements indésirables**
 - Les EI rapportés étaient conformes au profil de tolérance connu de STB
 - Les diminutions de la CICr étaient concordantes avec l'inhibition par le COBI de la sécrétion de la Cr
 - Faibles diminutions du cholestérol total, LDL et HDL dans les changements de schémas à base d'EFV
- **Les patients ayant changé un traitement à base d'EFV pour STB ont rapporté**
 - Des taux plus faibles de symptômes neuropsychiatriques
 - Des scores de satisfaction envers leur traitement plus élevés

STRATEGY – NNRTI : remerciements aux investigateurs, à l'équipe de recherche et aux patients

Autriche

A Rieger

Belgique

E Florence

M Hildebrand

E Van Wijngaerden

Canada

J Brunetta

P Cote

A Rachlis

France

M Dupon

PM Girard

B Hoen

GP Yeni

Allemagne

K Arastéh

H Jager

W. Kern

G Knecht

I Krznic

J Rockstroh

Allemagne

HJ Stellbrink

Italie

A Antinori

R Cauda

M Galli

A Lazzarin

T Quirino

Portugal

M Doroana

Puerto Rico

J Morales-Ramirez

Espagne

A Antela López

J Berenguer

P Domingo

J Lopez Aldeguer

Royaume-Uni

M Fisher

S Kegg

Royaume-Uni

A Pozniak

I Reeves

USA

N Bellos

P Benson

L Bhatti

UF Bredeek

G Crofoot

E DeJesus

C Dietz

R Dretler

H Edelstein

J Flamm

J Gathe

K Henry

W Jordan

C Kinder

D Klein

C Lucasti

M Markowitz

L McCurdy

C McDonald

A Mills

USA

K Mounzer

R Nahass

M Ramgopal

B Rashbaum

G Richmond

W Robbins

B Rodwick

P Ruane

A Scarsella

D Shamblaw

J Slim

T Vanig

B Wade

D Ward

D Wheeler

A Wilkin

C Zurawski

