



**JNI** 15<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

**Bordeaux**  
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



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

# Simplification par elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir DF (EVG/COBI/FTC/TDF) d'une trithérapie antirétrovirale avec inhibiteur de protéase (IP) boosté : efficacité et tolérance

**J. Reynes**,<sup>1</sup> **G. Pialoux**,<sup>2</sup> **PM. Girard**,<sup>3</sup> **L. Cotte**,<sup>4</sup> **JL. Pellegrin**,<sup>5</sup>  
**R. Ebrahimi**,<sup>6</sup> **T. Nguyen**<sup>6</sup>

<sup>1</sup>CHU Gui de Chauliac, Montpellier; <sup>2</sup>CHU Tenon, Paris; <sup>3</sup>CHU St Antoine, Paris ; <sup>4</sup>CHU Croix Rouse, Lyon ; <sup>5</sup>Haut-Lévêque, Bordeaux; <sup>6</sup>Gilead Sciences, Inc., Foster City, USA



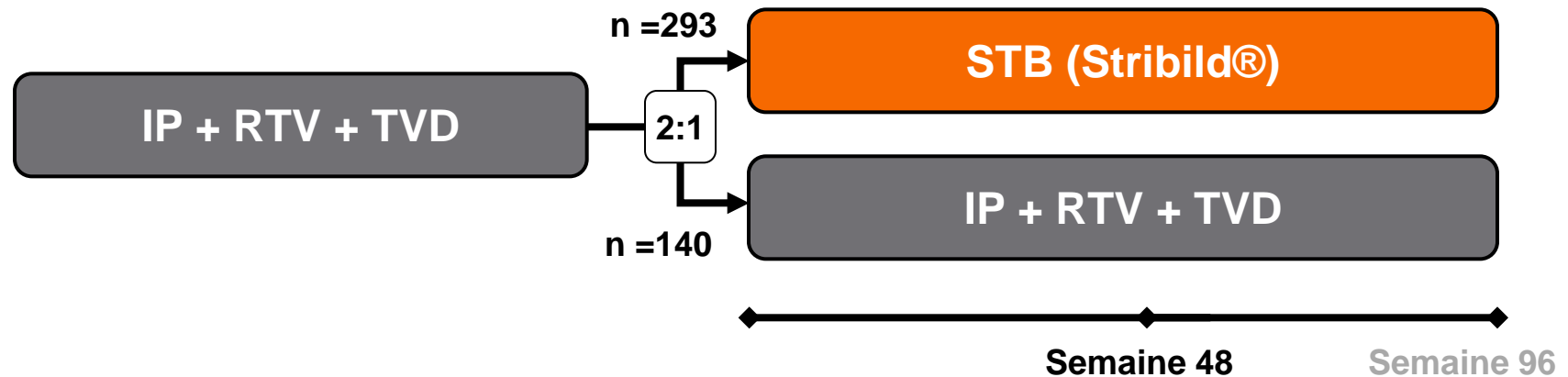
# STRATEGY – PI:

## 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
  - DFG<sub>e</sub> (CG) ≥ 70 mL/min
- **Critère principal**
  - 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%)
- **Critères secondaires/tertiaires**
  - 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<sup>†</sup>
- **Analyses par sous-groupes**
  - Différence en pourcentage en terme de succès virologique
  - Variation des paramètres lipidiques à jeûn de l'inclusion jusqu'à S48

# STRATEGY – PI: Schéma de l'étude

## Etude STRATEGY – PI



STB: co-formulation elvitégavir 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

# STRATEGY – PI:

## Raisons de la participation à l'étude

Raisons rapportées par les patients pour choisir d'entrer dans l'étude †	A la randomisation (n =433)
Souhait de simplifier leur traitement actuel ‡	86%
Inquiétudes concernant les EI à long terme de leur traitement actuel	12%
Difficultés à prendre leur traitement actuel de manière régulière	3%
Difficultés à bien tolérer leur traitement actuel en raison d'effets indésirables	3%

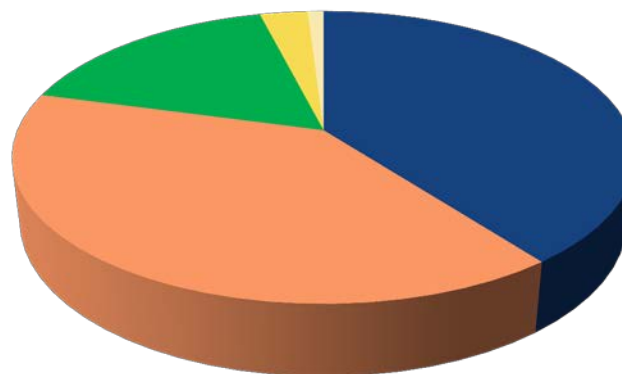
† Les patients pouvaient donner plus d'une raison de participer à l'étude, ainsi la somme des pourcentages peut dépasser 100%.

# STRATEGY – PI:

## PI et nombre de schémas ARV antérieurs

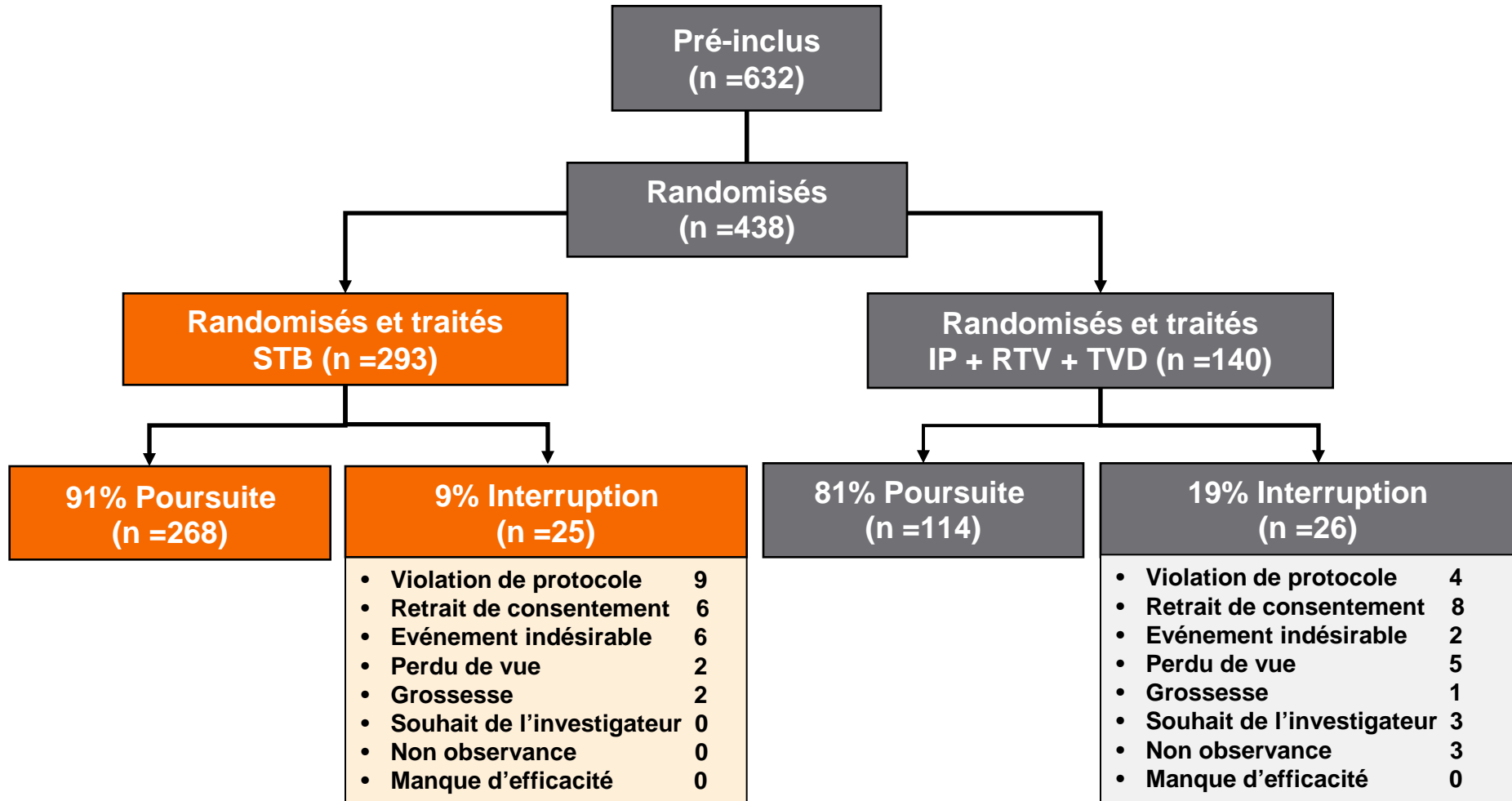
IP à la randomisation (n =433)

■ ATV	40%
■ DRV	40%
■ LPV	17%
■ FPV	3%
■ SQV	<1%



ATV, atazanavir; DRV, darunavir; FPV, fosamprenavir; LPV, lopinavir; SQV, saquinavir

# STRATEGY – PI: Devenir des patients



Le devenir des patients inclut les sujets qui ont interrompu le traitement à l'étude avant ou après la semaine 48. Gel des données basé sur la dernière visite du dernier patient à la semaine 48, le 18/11/2013

# STRATEGY – PI:

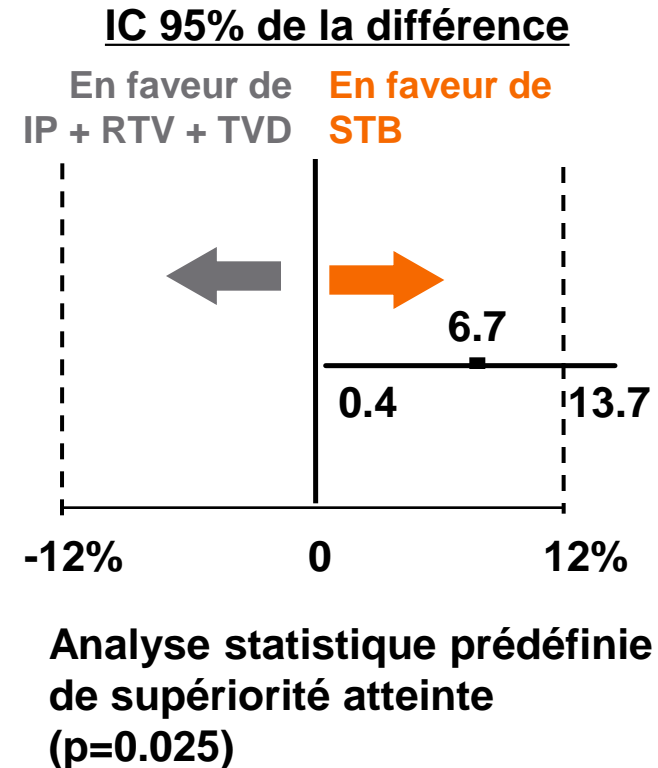
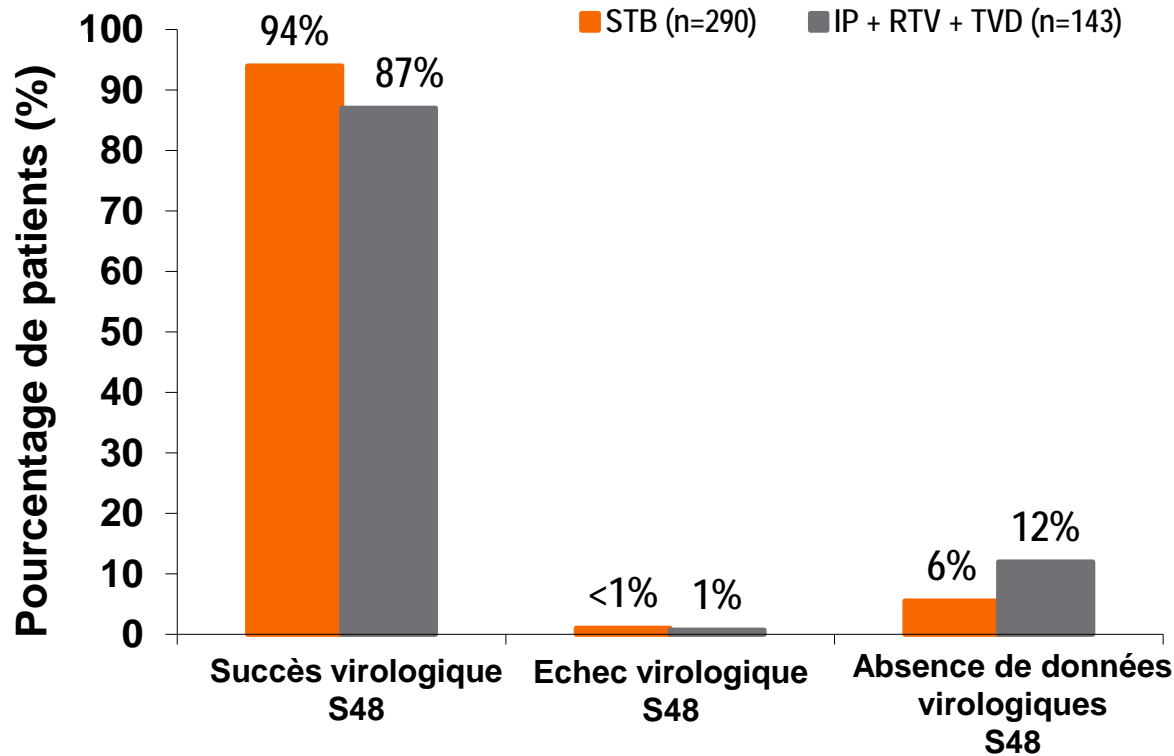
## Caractéristiques à l'inclusion

	STB (n =293)	IP + RTV + TVD (n =140)
Age médian, années (Q1, Q3)	41 (33, 48)	40 (35, 47)
Sexe masculin	85%	86%
Non-caucasiens	20%	19%
Race noire ou d'origine africaine	15%	14%
Délai médian depuis le 1 <sup>er</sup> traitement ARV, années (Q1, Q3)	4 (3, 7)	4 (3, 7)
Sous leur 1 <sup>er</sup> traitement ARV au moment de l'inclusion	77%	83%
Infection par le VIH asymptomatique	73%	75%
Taux moyen de CD4, cellules/mm <sup>3</sup> (ET)	604 (275)	624 (210)
Séropositivité VHB : VHC <sup>1</sup>	3% : 7%	2% : 7%
DFG médian estimé par Cockcroft –Gault, mL/min (Q1, Q3)	111 (96, 128)	111 (98, 127)

1. Antigène de surface VHB ou anticorps VHC positifs

# STRATEGY – PI:

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



Taux de CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> )	Inclusion (moyenne)	ΔSem 48 (moyenne)	Valeur de p (Δ S48 - Inclusion)
STB	603	+40	<0.001
IP + RTV + TVD	625	+32	=0.025



# STRATEGY – PI:

## Résultats virologiques à S48 (Snapshot)

	STB (n =290) <sup>a</sup>	IP + RTV + TVD (n =139) <sup>b</sup>
<b>Succès virologique à la semaine 48</b>		
ARN VIH-1 < 50 copies/mL	271 (93.8%)	121 (87.1%)
<b>Echec virologique à la semaine 48</b>	2 (0.7%)	2 (1.4%)
ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL <sup>c</sup>	2	1
Arrêt de traitement pour manque d'efficacité	0	0
Arrêt de traitement pour autre raison et dernière CV disponible ≥ 50 copies/mL <sup>d</sup>	0	1
<b>Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la semaine 48</b>	16 (5.5%)	16 (11.5%)
Arrêt de traitement pour EI	5	2
Arrêt de traitement pour autre raison et dernière CV disponible < 50 copies/mL <sup>e</sup>	11 (3.8%)	14 (10.1%)
Donnée manquante dans la fenêtre mais sous traitement	0	0

a. Les patients avec mutations (M184V, n=2; M41L+L210W+T215Y, n=1) de la transcriptase inverse sur le génotype historique interdites dans le protocole ont été exclus de l'analyse globale

b. Un patient a été inclus avec un traitement par efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF et a été exclu complètement de l'analyse.

c. Deux patients (un dans chaque groupe) ont été documentés comme ayant arrêté le traitement de l'étude dont un (du groupe STB) avait un ARN VIH-1 entre 50-400 cp/mL

d. Un patient avec retrait de consentement à J9 sans prélèvement sanguin effectué et qui avait à la dernière visite (eg baseline) un ARN VIH-1 à 2,890 cp/mL. Au screening, ARN VIH-1 <50cp/mL.

e. Groupe STB: violation de protocole (n=6)<sup>†</sup>, retrait de consentement (n=2), perdu de vue (n=2), et grossesse (n=2); Groupe IP+RTV+TVD: violation de protocole (n=4)<sup>†</sup>, retrait de consentement (n=2), perdu de vue (n=4), grossesse (n=1), patient non observant (n=2), souhait de l'investigateur (n=1)

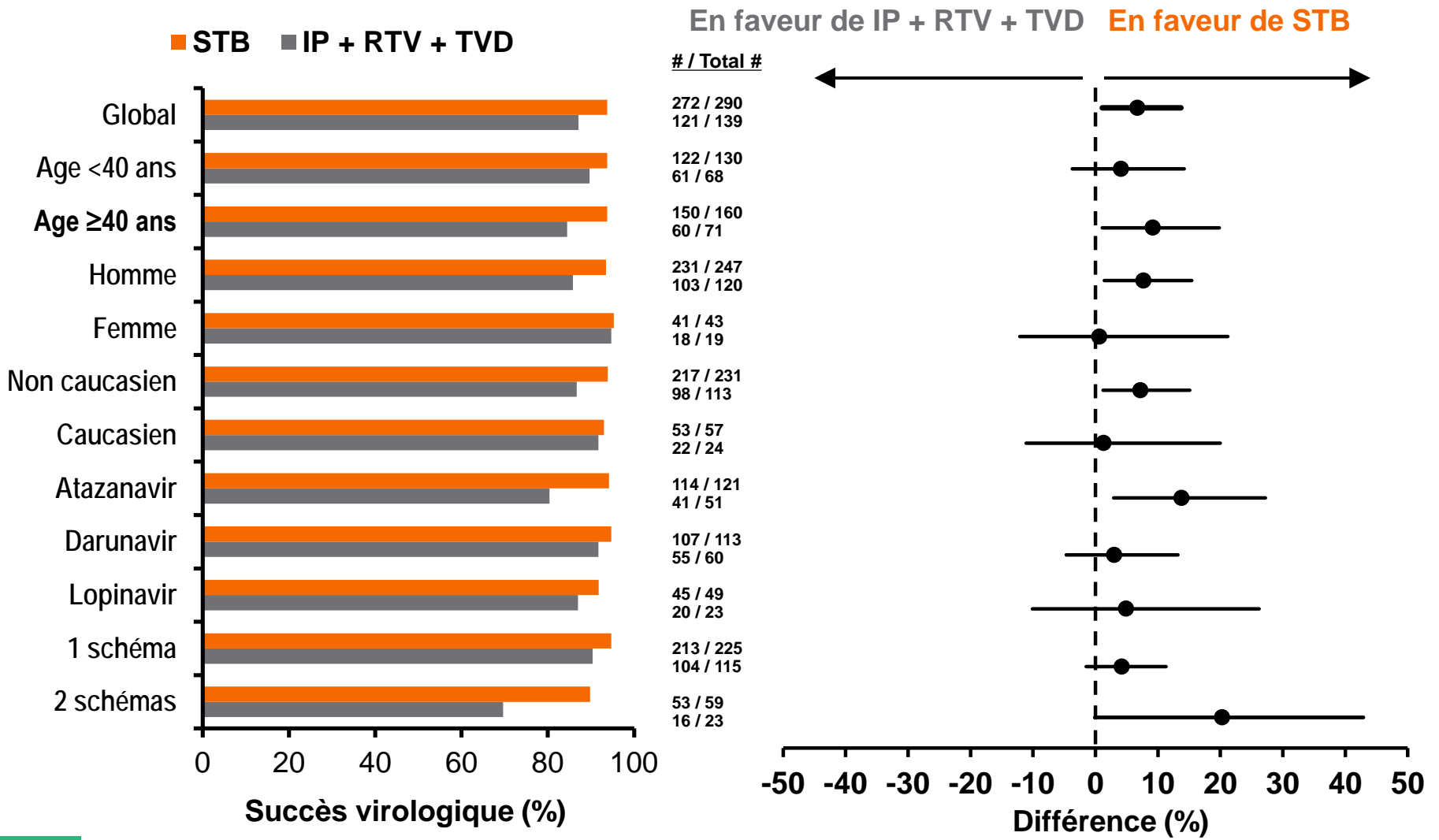
<sup>†</sup> Sous traitement anti-VHC ou traitement anti-VHC prévu (n=1); >2 schémas ARV antérieurs et/ou historique d'échec virologique (n=2);

<sup>‡</sup> >2 schémas ARV antérieurs et/ou historique d'échec virologique (n=2); CICr en-dessous du seuil d'éligibilité (n=2)



15<sup>es</sup> JN, Bordeaux  
du 11 au 13 juin 2014

# STRATEGY – PI: Succès virologique et différence par sous-groupe



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

# STRATEGY – PI:

## Absence d'émergence de résistance au traitement

	STB (n =290)	IP + TVD (n =139)
<b>Patients inclus dans l'analyse de résistance*, n (%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Patients avec données de résistance disponibles, n</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Patients avec résistance au traitement ARV, n (%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Toute résistance majeure aux inhibiteurs d'intégrase, n</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Toute résistance majeure aux INNTI ou IP, n</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Toute résistance majeure aux INTI, n</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

\* 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 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

# STRATEGY – PI:

## Résumé des événements indésirables (EI)

	STB (n =293)	IP + TVD (n =140)
<b>Événements indésirables (EI)</b>	<b>79%</b>	<b>74%</b>
<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>4%</b>	<b>8%</b>
<b>EI graves</b>	<b>6%</b>	<b>6%</b>
<b>EI ayant conduit à l'arrêt du traitement</b>	<b>2%<sup>†</sup></b>	<b>3%**</b>
<b>Décès</b>	<b>0</b>	<b>&lt;1%<sup>‡</sup></b>

<sup>†</sup> Nausée, myalgie et céphalées (chez un patient); syndrome dépressif majeur (1); tentative de suicide (1); baisse de l'acuité visuelle (1); maladie de Hodgkin (1); anxiété (1); dépression (1)

\*\* Trouble bipolaire de type 1 (1); diminution de la clairance de la créatinine (DFGe) (1); diarrhée (1)

<sup>‡</sup> Carcinome bronchique avec métastases hépatiques, non relié aux médicaments de l'étude

- La plupart des événements indésirables étaient de grade 1 ou 2
- Aucun EI grave rapporté chez > 1 patient
- Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient rares
  - Aucun cas de tubulopathie rénale proximale dans aucun groupe
  - Diminution isolée de la clairance de la créatinine (DFGe) dans le groupe IP + RTV + TVD (1)

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 – PI:

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

	STB (n =293)	IP + TVD (n =140)
<b>Anomalies biologiques de grade 3 ou 4*</b>	<b>14%</b>	<b>23%</b>
<b>GGT (&gt; 5 x LSN)</b>	<b>3%</b>	<b>1%</b>
<b>Creatine kinase (<math>\geq 10</math> x LSN)</b>	<b>2%</b>	<b>6%</b>
<b>ALAT (&gt; 5 x LSN)</b>	<b>2%</b>	<b>&lt;1%</b>
<b>Hématurie (&gt;75 GR/champ)</b>	<b>2%</b>	<b>1%</b>
<b>Bilirubine totale (&gt;2,5 x LSN)</b>	<b>0</b>	<b>12%**</b>

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

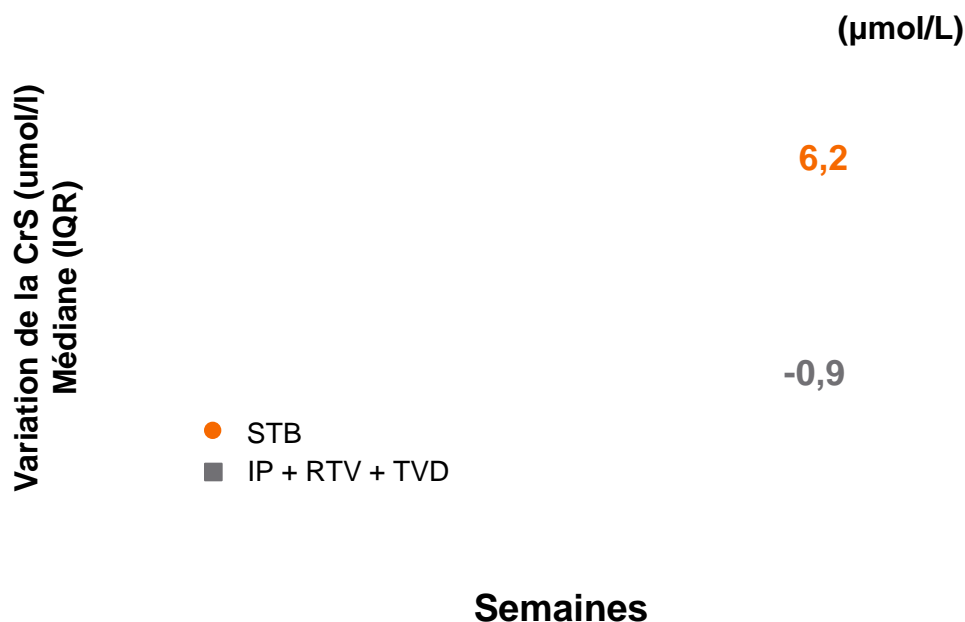
\*\*17 patients traités par atazanavir avec une élévation de la bilirubine indirect

Aucun patient n'a arrêté le traitement de l'étude pour troubles hépatiques, pancréatiques ou urinaires

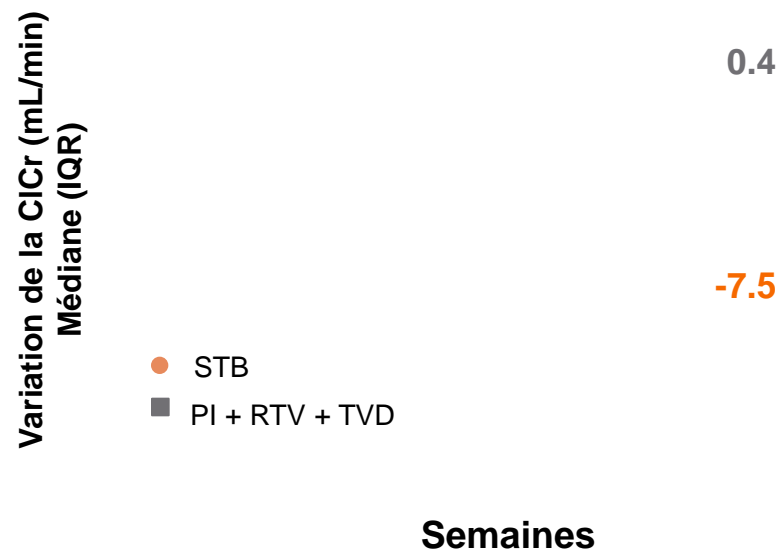
L'analyse de sécurité a porté sur les patients qui étaient randomisés et qui ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude

# STRATEGY – PI: Variation de la créatinine sérique et de la ClCr depuis l'inclusion jusqu'à S48

## Créatinine sérique (CrS)



## Clairance de la créatinine



- Variations de la créatinine sérique et de la ClCr cohérentes avec l'inhibition par COBI du transporteur MATE-1
  - A l'inclusion, inhibition du transporteur MATE-1 par le RTV

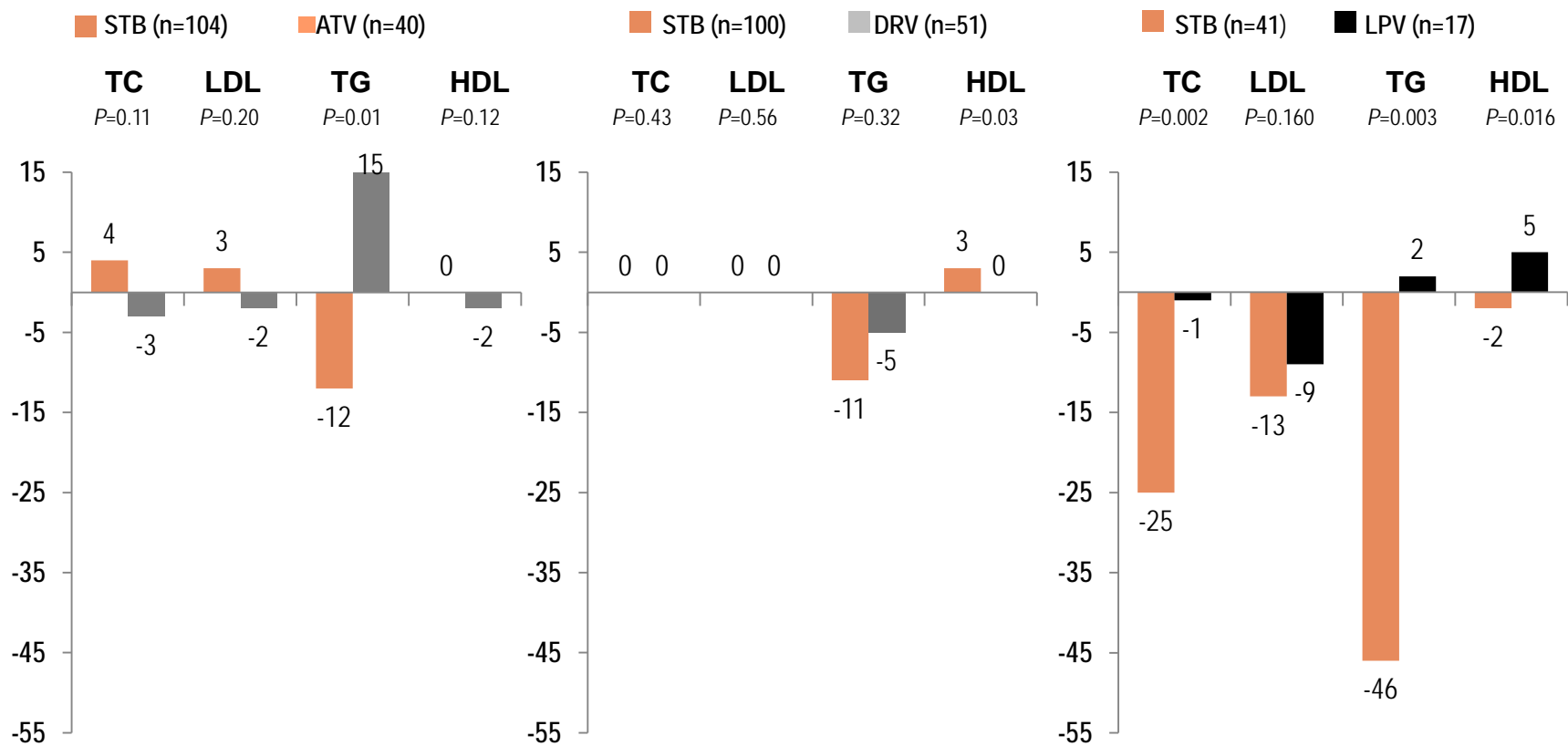
# STRATEGY – PI: Variation depuis l'inclusion des paramètres lipidiques à jeûn à S48 groupe d'IP

## Groupe ATV + RTV

## Groupe DRV + RTV

## Groupe LPV/r

Variation médiane depuis l'inclusion jusque S48 (mmol/l)



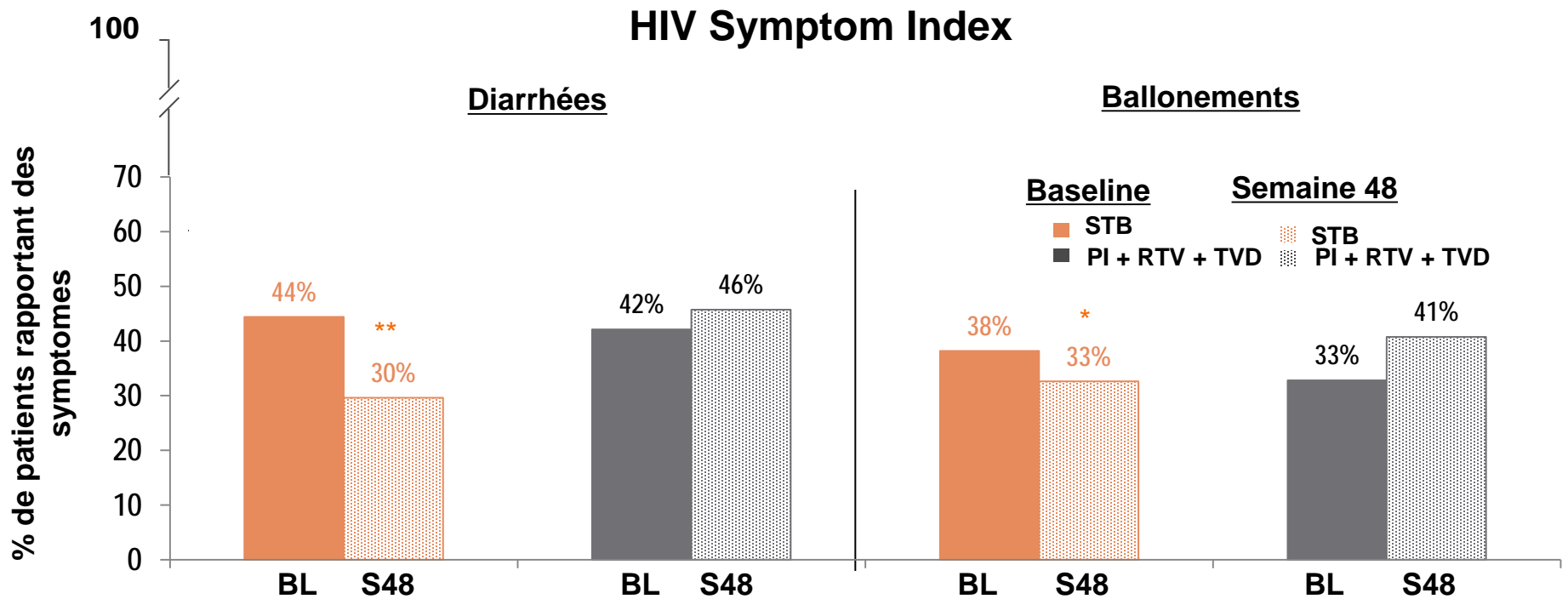
Comparaisons entre les groupes de traitement d'après le test de la somme des rangs de Wilcoxon. Les variations depuis l'inclusion du ratio CT/HDL n'étaient pas statistiquement significatives.

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



# STRATEGY – PI:

## Symptômes rapportés par les patients



- Les patients qui ont changé leur traitement par IP + RTV + TVD pour STB avaient
  - des taux plus faibles de diarrhées et de ballonnements à S48 comparés à l'inclusion
  - des scores de satisfaction du traitement plus élevés à S24 (moyenne : 23 vs 15,  $p < 0.001$ )<sup>^</sup>

\*  $P < 0.04$  & \*\* $P < 0.001$  (comparaison avec l'inclusion dans les groupes de traitement).

Diminutions observées à S4 et maintenues jusqu'à S48

<sup>^</sup> HIV Treatment Satisfaction questionnaire, éventail de score : -30 à 30



# STRATEGY – PI: Conclusions

- **Le switch d'IP+RTV+TVD pour STB non-inférieur en terme de CV<50cp/ml à S48**
  - Taux de suppression virologique statistiquement supérieur comparé à IP + RTV + TVD
  - Taux élevés d'efficacité virologique dans les sous-groupes d'âge, de sexe, d'ethnie, d'utilisation d'IP/r ou non, et du nombre de traitements ARV antérieurs
  - Pas d'émergence de résistance au traitement
- **STB bien toléré avec de faibles taux d'arrêts pour EI**
  - Les EI rapportés étaient concordants avec le profil de tolérance connu de STB
  - Baisses du DFGe(CG) cohérentes avec l'inhibition connue par le COBI de la sécrétion de la créatinine
  - Pas de tubulopathie proximale rénale observée
  - Diminutions des triglycérides dans les changements depuis IP + RTV + TVD vers STB
- **Les patients ayant changé un traitement à base d'IP pour STB ont rapporté moins de diarrhée et de ballonnements**

# STRATEGY – PI: 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 Viciano 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

# Questions

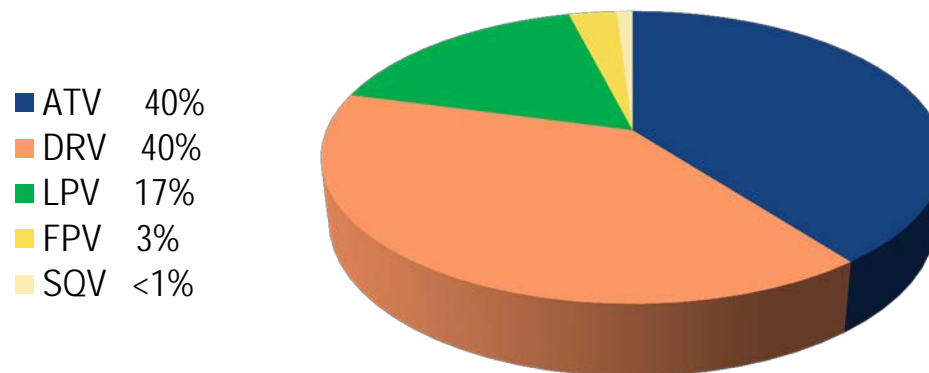


15<sup>es</sup> JNl, Bordeaux  
du 11 au 13 juin 2014

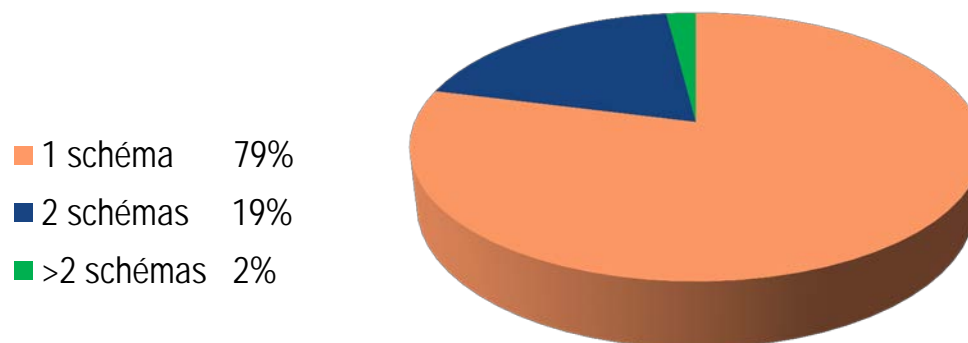
# STRATEGY – PI:

## PI et nombre de schémas ARV antérieurs

IP à la randomisation (n =433)



Nombre de schémas ARV antérieurs (n =433)



ATV, atazanavir; DRV, darunavir; FPV, fosamprenavir; LPV, lopinavir; SQV, saquinavir