

Résumé du rapport final EASIER ANRS 138

**RRF
280806**

1	Promoteur : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. ANRS.	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Raltégravir - MK-0518	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : N-(2-(4-(4-fluorobenzylcarbamoyl)-5-hydroxy-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)propan-2-yl) -5-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
4	Titre complet de la recherche : Essai randomisé de non-infériorité comparant une stratégie de maintien du traitement antirétroviral en cours à une stratégie de substitution de l'enfuvirtide par un inhibiteur de l'intégrase (MK-0518) chez des sujets infectés par le VIH-1, ayant un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 400 copies /ml.	
5	Investigateur(s)¹ : Investigateur coordonateur : Dr. Nathalie De CASTRO, Co-investigateur coordonateurs : Pr. Jean-Michel MOLINA. Nombre d'investigateurs principaux dans l'essai : 39 (liste en annexe)	
6	Lieux de recherche et centres² : 39 centres en France Métropolitaine	
7	Publications³ : Nathalie de Castro, Joséphine Braun, Isabelle Charreau, Gilles Pialoux, Laurent Cotte, Christine Katlama, François Raffi, Laurence Weiss, Jean-Luc Meynard, Yazdan Yazdanpanah, Constance Delaugerre, Isabelle Madelaine-Chambrin, Jean-Pierre Aboulker, Jean-Michel Molina, and the EASIER ANRS 138 study group. Switch from Enfuvirtide to Raltegravir in Virologically Suppressed Multidrug-Resistant HIV-1 Infected Patients: A Randomized Open-Label Trial (Easier - ANRS 138). Clin. Infect. Dis. sous presse 2009	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : III
8.1	- date de la première inclusion : 07-06-2007	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 05-09-2008	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Les patients inclus dans l'essai avaient des antécédents de multi-échec thérapeutique antirétroviral. A leur pré-inclusion dans l'essai leur charge virale VIH était contrôlée depuis au moins 3 mois par un traitement optimisé comprenant l'enfuvirtide. Objectif principal: Comparer entre les deux bras de l'essai (maintien du traitement antirétroviral en cours avec enfuvirtide ou substitution pour l'inhibiteur de l'intégrase MK-0518) les proportions de patients ayant présenté un échec virologique entre J0 et S24. L'échec virologique était défini comme un ARN VIH-1 plasmatique supérieur ou égal à 400 copies/mL sur 2 prélèvements consécutifs idéalement espacés de 2 semaines. A l'inclusion dans l'essai (J0), les patients étaient traités par la même association d'antirétroviraux qui avait permis de maintenir sur les 3 derniers mois un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 400 copies/mL. Objectifs secondaires: • Efficacité : comparer dans les deux groupes : - la proportion de patients ayant un ARN-VIH-1 plasmatique inférieur à 400 copies/mL à S24 et S48, - la proportion de patients ayant un ARN-VIH-1 plasmatique inférieur à 50 copies/mL à S24 et S48, - le profil des mutations de résistance virales dans le plasma en cas d'échec virologique, comparé au profil de mutations archivées dans l'ADN-VIH à J0, - l'incidence des manifestations cliniques liées au VIH, - l'évolution du taux de CD4, - les modifications pharmacocinétiques éventuelles des IP (tipranavir ou darunavir) associées à l'enfuvirtide ou au MK-0518, - le phénotype lymphocytaire avec étude des TREC et les réponses immunes spécifiques vis-à-vis du VIH-1, - l'étude de la pharmacocinétique plasmatique et de la diffusion du MK-0518 dans le compartiment génital masculin chez un sous-groupe de patients volontaires avec mesure de la quantification de l'ARN VIH-1 dans ce compartiment.	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

	<ul style="list-style-type: none"> • Tolérance : comparer dans les deux groupes <ul style="list-style-type: none"> - la proportion de sujets ayant arrêté la stratégie attribuée lors de la randomisation, et le délai entre cet arrêt et l'inclusion, - l'incidence et la nature des effets indésirables, - l'évolution des troubles métaboliques et morphologiques, - la relation entre les paramètres pharmacocinétiques et l'efficacité et/ou la tolérance du traitement, - l'observance à l'aide d'un questionnaire, de la mesure des concentrations résiduelles de MK-0518 et de l'enfuvirtide et du décompte des unités pharmaceutiques, - la qualité de vie et les symptômes ressentis.
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴: Essai randomisé de phase III, de non-infériorité, sans insu sur les traitements, multicentrique comparant deux stratégies selon deux groupes parallèles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • poursuite du traitement en cours à J0 avec enfuvirtide : groupe "maintien ; MT", • remplacement de l'enfuvirtide par l'inhibiteur de l'intégrase MK-0518 : groupe "substitution ; SB". <p>La randomisation des patients dans les deux groupes faite selon le rapport 1:1.</p>
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :</p>
12.1	- nombre de personnes prévues : 170
12.2	- nombre de personnes analysées : 169
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Patients adultes, infectés par le VIH-1</p> <p>Critères d'inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • âge : supérieur ou égal à 18 ans ; • infection chronique par le VIH-1, confirmée en ELISA et Western-Blot, quel que soit le stade clinique de la maladie par le VIH ; • patient ayant reçu les trois classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, et IP) et présentant une résistance à chacune de ces trois classes (une mutation de résistance à chacune des classes ou antécédent d'échec virologique documenté avec chacune des classes) ou intolérant à l'une des classes ; • traitement par une association d'antirétroviraux inchangée depuis au moins 3 mois, comprenant de l'enfuvirtide ; • absence de maladie opportuniste non contrôlée ; • pas de restriction sur le taux de lymphocytes CD4 ; • ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 400 copies/mL depuis au moins 3 mois (au moins 2 mesures consécutives inférieures à 400 copies/mL avant l'inclusion dans l'essai, celle de S-4 non comprise) ; • à S-4 : ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 400 copies/mL ; • pour les femmes en âge de procréer, utilisation d'une contraception mécanique lors des rapports sexuels et test de grossesse négatif (β HCG plasmatique) à S-4 ; • patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ; • consentement éclairé signé au plus tard à S-4. <p>Critères de non inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infection par le VIH-2 ; • ARN VIH-1 plasmatique supérieur ou égal à 400 copies/mL à une reprise au cours des 3 mois précédant la pré-inclusion (ou à la pré-inclusion (S-4)) ; • traitement en cours par une molécule en cours de développement (sauf ATU) ; • patient ayant déjà reçu un inhibiteur de l'intégrase dans le cadre d'un protocole expérimental ; • femme enceinte ou susceptible de l'être, allaitement, absence ou refus de contraception ; • polychimiothérapie en cours ou nécessaire à terme prévisible pour une maladie de Kaposi ou un lymphome ; • traitement par interféron en cours ou nécessaire à terme prévisible pour une hépatite chronique B ou C • hépatite aiguë quelle qu'en soit la cause ou cirrhose décompensée ; • traitement en cours par interféron, interleukine ou vaccin anti-VIH ; • toute condition (y compris, mais non limitée à, la consommation d'alcool et de drogue) susceptible de compromettre, selon l'investigateur, la tolérance du traitement et/ou la compliance du patient au protocole ; • anomalies biologiques significatives (hémoglobine < 8g/dL, polynucléaires neutrophiles < 750/mm³, plaquettes < 50 000/mm³, créatininémie > 3 fois le taux considéré comme normal par le laboratoire (N), ASAT ou ALAT > 5N, lipasémie > 2N et bilirubine totale > 2N (sauf si le patient reçoit de l'atazanavir ou de l'indinavir) ; • traitements associés comportant une ou des molécules interagissant avec l'UGT1A1 : <ul style="list-style-type: none"> . anti-infectieux : rifampicine/rifampine . psychotropes / anti-épileptiques : phénytoïne, phénobarbital.

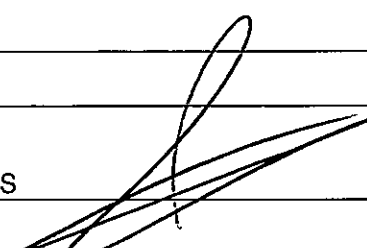
⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Raltegravir-400 mg bid-comprimé per os matin et soir- MK-0518 WP-N153 exp.10/2007; MK-0518 WL00024995 exp. 06/2008 et MK-0518 WL00026612 exp. 01/2009
15	Durée du traitement⁶ : Durée maximale 48 semaines
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Enfuvirtide-90 mg bid-injection sous-cutanée matin et soir.
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	<p>- d'efficacité :</p> <p>Le critère principal de jugement était l'échec virologique défini par un ARN VIH plasmatique supérieur ou égal à 400 copies/mL sur 2 prélèvements consécutifs idéalement espacés de 2 semaines. En cas de charge virale supérieure ou égale à 400 copies/mL, le patient était convoqué par le centre pour effectuer un contrôle 2 semaines plus tard et, en tout état de cause, dans un délai minimum de 7 jours et maximum de 28 jours.</p> <p>Ont également été analysées comme des échecs les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 charges virales consécutives supérieures ou égales à 400 copies/mL dans un délai excédant 28 jours - modification du traitement antirétroviral sur la donnée d'une seule charge virale supérieure ou égale à 400 copies/mL ; - dernière charge virale disponible jusqu'à S24 inclus supérieure ou égale à 400 copies/mL. <p>Dans chaque groupe la proportion cumulée de S0 à S24 de patients présentant un échec virologique a été analysée.</p> <p>Les critères secondaires étaient :</p> <p>Virologique: Seuils de détection VIH à 50 copies/mL et 400 copies/mL à S24 et S48. Profil de mutations de résistance virales plasmatiques en cas d'échec virologique.</p> <p>Immunologique: Evolution des sous populations lymphocytes T CD4+ et CD8+.</p> <p>Clinique: Progression de la maladie par le VIH.</p> <p>Arrêt de stratégie thérapeutique de l'essai.</p>
17.2	<p>- de sécurité :</p> <p>Tolérance clinique et biologique.</p> <p>Sévérité des événements indésirables appréciée à partir de l'échelle ANRS de cotation du degré des événements indésirables (Version n° 6 du 9 septembre 2003).</p> <p>Troubles métaboliques et morphologiques.</p>
17.3	<p>- autre(s) :</p> <p>Observance du traitement</p> <p>Symptômes ressentis</p> <p>Qualité de vie (questionnaire MOS-HIV)</p>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>L'analyse principale comparait les proportions brutes de patients ayant atteint le critère de jugement principal à S24. La non infériorité devait être démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de Confiance à 95% de la différence des taux d'échecs observée à S24 entre le bras SB (raltégravir) et le bras MT (enfuvirtide) était inférieure à 10%.L'analyse devait être réalisée en intention de traiter (prenant en compte tous les patients randomisés quels que soient les traitements reçus (raltégravir ou enfuvirtide) et per protocole (en censurant les données relatives aux patients interrompant la stratégie de traitement à la date d'arrêt de stratégie).</p> <p>Pour l'analyse des critères secondaires, les variables qualitatives devaient être comparées à l'aide du test de Fisher exact ou du test du Chi-2 et les variables continues à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon ou du test de Student (tests bilatéraux au seuil global de risque première espèce de 5%).</p>

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>Les patients inclus dans l'essai étaient âgés de 47.9 années en médiane, 85% étaient des hommes, 52% au stade C du CDC, traités par antirétroviraux depuis 13.6 années et par enfuvirtide depuis 2.3 années en médiane; la médiane des CD4 à l'inclusion et au nadir était respectivement de 393/mm³ et 50/mm³.</p> <p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>19.1 En intention de traiter (ITT), 1/85 (1.2%) patients du bras MT et 1 /84 (1.2%) patients du bras SB ont présenté un échec virologique entre S0 et S24 (différence 0.01%; IC95%: -6.7; +6.8, p<0.002). En analyse per protocole (PP), 0/82 (0%) pts du bras MT et 1/82 (1.2%) patients du bras SB ont présenté un échec virologique (différence 1.22%; CI95%: -5.6; +8.1, p<0.001).</p> <p>Le seul patient ayant été en échec virologique sous traitement avait à l'inclusion dans l'essai un score de sensibilité génotypique égal à 0. La charge virale VIH de ce patient randomisé dans le bras raltégravir est devenue détectable à la semaine 8 avec l'émergence de nouvelles mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et de la protéase mais pas de l'intégrase.</p> <p>A S24 tous les patients du bras MT avaient une charge virale <400 copies/mL et ont substitué l'enfuvirtide par le raltégravir Aucun échec virologique n'est intervenu entre S24 et S48.</p> <p>A J0, 88% et 85% des patients des bras MT et SB respectivement avaient une charge virale <50 copies/mL. A S24, 88% et 89% des patients des bras MT et SB respectivement avaient une charge virale <50 copies/mL. A S48, 90% des patients dans chacun des bras MT et SB avaient une charge virale <50 copies/mL.</p> <p>Sur le plan immunologique (évolution des lymphocytes T CD4+), la substitution de l'enfuvirtide par le raltégravir n'a pas été associée à un bénéfice ou à un effet délétère.</p> <p>De J0 à S24, 7 évènements liés au VIH (1MT, 6 SB) sont survenus chez 5 patients (1 MT, 4 SB) De S24 à S48, 3 évènements liés au VIH (1MT, 2 SB) sont survenus chez 3 patients Aucune progression clinique n'est survenue au cours de l'essai</p> <p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>19.2 A la semaine S24 : La fréquence des évènements indésirables de grades 3 ou 4 était de 8% et 13% dans le bras MT et SB respectivement (p=0.31). La fréquence des évènements biologiques de grades 3 ou 4 était de 7% et 14% dans le bras MT et SB respectivement (p=0.13) L'incidence des évènements biologiques, tous grades confondus, était plus importante chez les patients du bras SB (71%) que chez les patients du bras MT (46%, p=0.01). Cette différence était due principalement à une élévation des enzymes hépatiques.</p> <p>De la semaine S24 à la semaine S48 : Les fréquences des évènements indésirables de grades 3 ou 4 et des évènements biologiques de grades 3 ou 4 étaient similaires à celles observées jusqu'à la semaine S24 (7% et 12% respectivement).</p> <p>- Conclusion :</p> <p>19.3 Chez des patients ayant été en multi-échec thérapeutique antirétrovirale et contrôlés par un traitement comprenant l'enfuvirtide depuis au moins trois mois, la substitution de l'enfuvirtide par le raltégravir est virologiquement non inférieure à la poursuite de l'enfuvirtide. La tolérance est bonne, avec la survenue de peu d'évènements de grades 3 ou 4, cependant de fréquence plus élevée dans le bras raltégravir.</p>
20	Date du rapport : 5 septembre 2009
21	Numéro EudraCT : 2007-000162-20
22	<p>Date de transmission du rapport : 5 septembre 2009</p> <p>Signature :</p> <p>Nom / qualité : Pr. Jean-François Delfraissy / Directeur de l'ANRS</p> 

ANNEXE : Liste des centres investigateurs ayant pré-inclus / inclus au moins un patient (39 centres).

N° ANRS	INVESTIGATEUR PRINCIPAL		SERVICE	HOPITAL	VILLE	
22	Dr	GIL	Helder	Service de Médecine Interne	Hôpital Jean Minjoz	BESANCON
23	Dr	GERARD	Laurence	Unité d'Immunopathologie Clinique	Hôpital Saint-Louis	PARIS
24	Pr	LUCHT	Frédéric	Service des Maladies Infectieuses	Hôpital Bellevue	SAINT-ETIENNE
25	Pr	HOEN	Bruno	Service des Maladies Infectieuses	CHU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques	BESANCON
28	Pr	DUPON	Michel	Service Maladies Infectieuses & Médecine Tropicale	Hôpital Pellegrin	BORDEAUX
30	Dr	LASCOUX-COMBE	Caroline	Service de Médecine Interne	Hôpital Saint-Louis	PARIS
32	Dr	VIARD	Jean-Paul	Service des Maladies Infectieuses Bâtiment Sèvre	Hôpital Necker - Enfants Malades	PARIS
34	Dr	GHOSN	Jade	Hôpital de jour de Médecine Interne	Hôpital de Bicêtre	LE KREMLIN BICETRE
41	Dr	LAFEUILLADE	Alain	Service d'Infectiologie et Hématologie	Centre Hospitalier Font Pré de Toulon	TOULON
44	Dr	DE TRUCHIS	Pierre	Service de Médecine Aiguë Spécialisée Bâtiment Vidal	Hôpital Raymond Poincaré	GARCHES
49	Dr	SLAMA	Laurence	Service des Maladies Infectieuses Bâtiment Babinski	Hôpital Tenon	PARIS
52	Pr	BOUE	François	Service de Médecine Interne	Hôpital Antoine Bécère	CLAMART
54	Pr	WEISS	Laurence	Service d'Immunologie Clinique	Hôpital Européen Georges Pompidou	PARIS
56	Pr	SALMON-CERON	Dominique	Pole de Médecine Interne - CISIH	Hôpital Cochin	PARIS
59	Pr	LEVY	Yves	Service d'Immunologie Clinique	Hôpital Henri Mondor	CRETEIL

60	Pr	KATLAMA	Christine	Service des Maladies Infectieuses Pavillon Laveran	Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière	PARIS
61	Dr	SIMON	Anne	Service de Médecine Interne - Pr Herson	Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière	PARIS
62	Dr	MEYNARD	Jean-Luc	Maladies Infectieuses et Tropicales	Hôpital Saint-Antoine	PARIS
63	Pr	MOLINA	Jean-Michel	Service des Maladies Infectieuses	Hôpital Saint-Louis	PARIS
65	Dr	CHENNEBAULT	Jean-Marie	Service des Maladies Infectieuses	C. H. U.	ANGERS
67	Pr	MORLAT	Philippe	Service Médecine Interne et Maladies Infectieuses	Hôpital Saint-André	BORDEAUX
68	Pr	RAGNAUD	Jean-Marie	Service des Maladies Infectieuses	Hôpital Pellegrin	BORDEAUX
70	Dr	JEANBLANC	François	Service d'Immunologie clinique & Transplantation	Hôpital Edouard Herriot	LYON
71	Dr	COTTE	Laurent	Service Hépato-gastroentérologie / Sida	Hôpital Hôtel Dieu	LYON
72	Dr	POIZOT-MARTIN	Isabelle	CISIH - Hôpital de jour	Hôpital Sainte Marguerite	MARSEILLE
73	Pr	YENI	Patrick	Service Maladies Infectieuses et Tropicales	Groupe Hospitalier Bichat	PARIS
75	Pr	REYNES	Jacques	Service des Maladies Infectieuses Adultes	CHU Hôpital Gui de Chauliac	MONTPELLIER
76	Pr	RAFFI	François	CISIH	CHU Hôtel Dieu	NANTES
81	Pr	MICHELET	Christian	Service des Maladies Infectieuses et Réa. Med.	Hôpital Pontchaillou - CHRU	RENNES
84	Dr	BASTIDES	Frédéric	Service des Maladies Infectieuses - Médecine C	Hôpital Bretonneau	TOURS
85	Pr	MARCHOU	Bruno	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	Hôpital de Purpan	TOULOUSE
86	Pr	VERDON	Renaud	Unité Maladies Infectieuses et Tropicales	CHU Cote de Nacre	CAEN

88	Pr	PIROTH	Lionel	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	Hôpital du Bocage	DIJON
90	Pr	YAZDANPANAH	Yazdan	Service des Maladies Infectieuses Pavillon Trousseau	Centre Hospitalier de Tourcoing	TOURCOING
92	Pr	MAY	Thierry	Maladies Infectieuses et Tropicales - Tour Drouet	CHU Brabois	VANDOEUVE-LES- NANCY
93	Dr	DEBAB	Yasmine	Hôpital de jour - Maladies Infectieuses et Tropicales	Hôpital Charles Nicolle	ROUEN
114	Dr	ELHARRAR	Brigitte	Service de Médecine Interne Pavillon A	Centre Hospitalier Intercommunal	CRETEIL
121	Dr	GILQUIN	Jacques	Service des Maladies Infectieuses	Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph Site Saint Michel	PARIS
129	Dr	BECK-WIRTH	Geneviève	Département Hématologie-Fédération d'Activité VIH	Centre Hospitalier de Mulhouse 'Emile Muller'	MULHOUSE