

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)
2	Dénomination des médicaments expérimentaux : raltegravir, darunavir, etravirine
3	Dénomination des substances actives : raltegravir, darunavir, etravirine
4	Titre complet de la recherche : Essai pilote évaluant un traitement antirétroviral associant le MK-0518, le darunavir/ritonavir (TMC114/r) et l'etravirine (TMC125) chez les patients infectés par le VIH-1 en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants, ANRS 139 TRIO.
5	Investigateur(s): Pr Yazdan Yazdanpanah (investigateur coordonnateur) 50 investigateurs principaux des centres actifs (49 ayant pré-inclus ou inclus au moins un patient et un investigateur principal d'un centre suivant un patient ayant déménagé)
6	Lieux de recherche et centres : 50 centres investigateurs

7	<p>Publications :</p> <p>High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. <i>Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, Katlama C, Pialoux G, Jacomet C, Piketty C, Bollens D, Molina JM, Chêne G; ANRS 139 TRIO Trial Group.</i> <i>Clin Infect Dis.</i> 2009 Nov 1;49(9):1441-9</p> <p>Resistance analyses in highly experienced patients failing raltegravir, etravirine and darunavir/ritonavir regimen. <i>Charpentier C, Roquebert B, Colin C, Taburet AM, Fagard C, Katlama C, Molina JM, Jacomet C, Brun-Vézinet F, Chêne G, Yazdanpanah Y, Descamps D; ANRS 139 TRIO Trial study group.</i> <i>AIDS.</i> 2010 Nov 13;24(17):2651-6</p> <p>Pharmacokinetics of etravirine, raltegravir and darunavir/ritonavir in treatment experienced patients. <i>Barrail-Tran A, Yazdanpanah Y, Goldwirt L, Chêne G, Colin C, Piketty C, Bollens D, Katlama C, Descamps D, Molina JM, Fagard C, Taburet AM; ANRS 139 study group.</i> <i>AIDS.</i> 2010 Oct 23;24(16):2581-3.</p> <p>Reply to comment on 'pharmacokinetics of etravirine, raltegravir and darunavir/ritonavir in treatment experienced patients'. <i>Barrail-Tran A, Yazdanpanah Y, Goldwirt L, Chêne G, Colin C, Piketty C, Bollens D, Katlama C, Descamps D, Molina JM, Fagard C, Taburet AM; Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) 139 study group.</i> <i>AIDS.</i> 2011 Apr 24;25(7):1011-2</p> <p>Presentations congrès :</p> <p>High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: Results of the ANRS 139 TRIO trial <i>Y Yazdanpanah, C Fagard, D Descamps, AM Taburet, B. Roquebert, I Tschope, C Katlama, G Pialoux, C Jacomet, C Piketty, D Bollens, JM Molina, G Chene and the ANRS 139 TRIO Trial Group</i> <i>XVII International AIDS Conference, Mexico City, August 2008</i></p> <p>Efficacy and Safety of raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: 48-week results from the ANRS 139 TRIO trial <i>Fagard C., Descamps D., Dubar V., Colin C., Taburet AM., Roquebert B., Katlama C., Jacomet C., Piketty C., Molina JMM., Chene G., Yazdanpanah Y. and the ANRS 139 TRIO Trial Group</i> <i>IAS Conference, Cape Town, 2009</i></p> <p>Lack of Interaction between Etravirine and Raltegravir plus Darunavir/Ritonavir when Combined in Treatment Experienced Patients: a Substudy of the ANRS 139 TRIO Trial <i>Aurélie Barrail-Tran, Yazdanpanah, Catherine Fagard, Céline Colin, Christophe Piketty, Christine Katlama, Diane Descamps, Jean-Michel Molina, Geneviève Chêne, Anne-Marie Taburet, and ANRS 139 study group</i> <i>17th Conference on Retrovirology and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, 2010</i></p> <p>Bulk and Clonal Resistance Analyses in Highly Experienced Patients Failing Raltegravir, Etravirine and Darunavir/ritonavir Containing Regimen (ANRS 139 TRIO Trial) <i>B. Roquebert, C. Colin, AM. Taburet, C. Fagard, C. Katlama, JM. Molina, C. Jacomet, G. Chêne, Y. Yazdanpanah, D. Descamps and the ANRS 139 TRIO Trial.</i> <i>17th Conference on Retrovirology and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, 2010</i></p> <p>Long Term Follow-up of Patients Receiving Raltegravir, Etravirine and Darunavir/ritonavir in the ANRS 139 TRIO Trial <i>Catherine Fagard, Diane Descamps, Céline Colin, Anne- Marie Taburet, Jean-Michel Molina, Christine Katlama, François Raffi, François Jeanblanc, Geneviève Chêne, Yazdan Yazdanpanah and the ANRS 139 TRIO Trial Group</i> <i>18th Conference on Retrovirology and Opportunistic Infections (CROI), Boston, 2011</i></p>	
8	Durée de la recherche : 2, 5 ans	9. Phase d'expérimentation clinique : II
8.1	- date de la première inclusion : 09/05/2007	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 16/09/2009	

10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal : Etudier l'efficacité virologique à S24 d'une association de traitements antirétroviraux comprenant le raltegravir potassium (MK-0518), le darunavir/r (TMC114/r) et l'etravirine (TMC125) chez des patients infectés par le VIH-1 en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants.</p> <p>Objectifs secondaires : Etudier l'efficacité virologique de cette association (ARN VIH-1 plasmatique < 50 copies à S48 et S96, l'évolution de l'ARN VIH-1 plasmatique entre S00 et S96, l'évolution des lymphocytes T CD4+ entre S00 et S96, l'évolution de l'ADN VIH ; Déterminer la tolérance de cette association ; Evaluer l'observance thérapeutique avec cette association ; Déterminer les facteurs sociodémographiques, cliniques, immunologiques, pharmacologiques et virologiques associés au succès virologique.</p>
11	<p>Méthodologie de la recherche : Essai pilote de phase II, non comparatif, prospectif, multicentrique, national conduit afin d'évaluer un traitement antirétroviral comprenant le raltegravir potassium (MK-0518), le darunavir (TMC114) associé à une faible dose de ritonavir, l'etravirine (TMC125) et si possible un traitement optimisé pouvant comporter un ou des inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) et l'enfuvirtide, chez les patients infectés par le VIH-1, en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants.</p>
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :</p>
12.1	- nombre de personnes prévues : 90
12.2	- nombre de personnes analysées : 103 (S00 à S48), 100 dans phase de prolongation (S48 à S96)
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans à la visite de pré-inclusion, infection par le VIH-1 confirmée - antécédent d'échec virologique (ARN VIH-1 plasmatique détectable) sous inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) - patient sous une combinaison antirétrovirale depuis au moins 8 semaines avant la pré-inclusion - patient naïf d'inhibiteur d'intégrase (MK-0518), de darunavir (TMC114) et d'etravirine (TMC125) - ARN VIH-1 plasmatique > 1000 copies/ml - test génotypique de résistance à la pré-inclusion montrant les résultats suivants: <ul style="list-style-type: none"> o sur la protéase : <ul style="list-style-type: none"> ➢ ≥ 3 mutations majeures parmi : D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50L/V, I54M, L76V, V82A/F/L/T/S, I84V, N88S et L90M (liste IAS 2006) ➢ sensibilité conservée au darunavir (≤ 3 mutations parmi V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V et L89V)(23) o sur la transcriptase inverse : <ul style="list-style-type: none"> ➢ ≥ 3 mutations associées à la résistance aux INTI ➢ ≤ 3 mutations aux INNTI parmi : A98G, L100I, K101Q/P/E, K103H/N/S/T, V106A/M, V108I, E138G/K/Q, V179D/E/F/G/I, Y181C/I/V/C/H/L, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S, P225H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T et Y318F - consentement libre, éclairé et écrit, signé par le patient et l'investigateur - sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale <p>Les 20 patients de la sous-étude pharmacocinétique doivent être suivis dans un centre choisi pour participer à la sous-étude, doivent accepter les contraintes d'hospitalisation et être inscrits dans le fichier national des volontaires</p> <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - femme en âge de procréer sans contraception efficace (contraception mécanique) - femme enceinte ou allaitant - infection opportuniste en phase aiguë - cirrhose décompensée (Stade B et C du score de Child et Pugh) - pathologie néoplasique en cours de traitement par chimio et/ou radiothérapie - co-administration de traitements interdits - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du MK-0518, du darunavir ou de l'etravirine - hémoglobine < 7g/dl, polynucléaires neutrophiles < 500/mm³, plaquettes < 50000/mm³, clairance de la créatinine < 50 ml/min, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT ou bilirubine ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale - personnes placées sous sauvegarde de justice - sujet participant à une autre recherche évaluant d'autres traitements comprenant une période d'exclusion toujours en cours à la pré-inclusion

14	<p>Médicaments expérimentaux étudiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ raltegravir potassium (MK-0518) : 400 mg x 2/j soit 1 comprimé de 400 mg deux fois par jour - fourni de S00 à S48 puis non fourni (AMM) ♦ darunavir (Prezista®) : 600 mg x 2/j soit 2 comprimés de 300 mg deux fois par jour à prendre au cours d'un repas - fourni de S00 à S48 puis non fourni (AMM) ♦ ritonavir gélules (Norvir®) : 100 mg x 2/j soit une gélule de 100 mg deux fois par jour à prendre au cours d'un repas, non fourni pour l'essai ♦ etravirine (TMC125) : 200 mg x 2/j soit 2 comprimés de 100 mg deux fois par jour à prendre au cours d'un repas - fourni de S00 à S96 (pas AMM) ♦ traitement optimisé (si possible) : pouvant comporter un ou des INTI et l'enfuvirtide mais pas d'INNTI ni d'inhibiteur de protéase, non fourni pour l'essai (AMM)
15	<p>Durée du traitement : De S00 à S96</p> <p>Les patients de la sous-étude pharmacocinétique (PK) commencent l'etravirine au 8^{ème} jour.</p>
16	Médicaments expérimentaux de référence (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : pas de groupe de référence
17 17.1 17.2 17.3	<p>Critères d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'efficacité : Proportion de patients ayant un ARN VIH-1 plasmatique strictement inférieur à 50 copies/ml à S24 (critère de jugement principal), proportion de patients ayant un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 50 copies à S48 et S96, évolution de l'ARN et de l'ADN VIH-1 entre S00 et S96, évolution du nombre et du pourcentage des lymphocytes T CD4+ entre S00 et S96 ; nombre et type de mutations en cas d'échec virologique - de sécurité : tolérance des traitements de l'essai (nombre, nature et délai de survenue des événements indésirables graves et non graves) ; progression de l'infection par le VIH définie par la survenue des événements cliniques de stade B ou C et par la survenue de décès entre S00 et S96 ; évolution des données biologiques (hépatiques, rénales...) - autre(s) : fréquence des modifications ou arrêts de traitement ; étude des concentrations résiduelles des médicaments antirétroviraux ; évolution des concentrations et paramètres pharmacocinétiques chez les patients de la sous-étude PK ; observance du traitement et évaluation des symptômes ressentis.
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Le calcul du nombre de sujets nécessaire est basé sur l'hypothèse d'un taux réel de succès virologique à S24 d'au moins 75% en souhaitant arriver à conclure que le traitement permet d'obtenir plus de 60% de succès virologique avec une puissance statistique suffisante. Avec un effectif de 90 patients, on pourra conclure, au risque $\alpha = 5\%$ (test unilatéral) avec une puissance de 90%, que le taux de succès est d'au moins 60% si le nombre d'échecs n'excède pas 28.</p> <p>Tous les patients sont inclus dans l'analyse y compris les patients décédés, perdus de vue ou ayant abandonné l'essai. L'analyse est effectuée en manquant = échec (pour les données virologiques) et sur données disponibles pour toutes les données.</p>

19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité :
19.2	L'essai ANRS 139 TRIO a évalué l'efficacité d'une nouvelle association de trois nouveaux médicaments antirétroviraux (raltegravir, darunavir/ritonavir, et etravirine) associés ou non à un traitement optimisé chez des patients en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants.
19.3	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaire estimait qu'avec un effectif de 90 patients, on pourrait conclure, au risque $\alpha = 5\%$ (test unilatéral) avec une puissance de 90%, que le taux de succès était d'au moins 60% si le nombre d'échecs n'excédait pas 28. Cent soixante dix patients ont été pré-inclus et 103 inclus. Ce nombre de patients a donc permis avec suffisamment de puissance de répondre à la question posée.</p> <p>La période d'inclusion était initialement fixée à 24 semaines. Les inclusions ont débuté le 9 mai 2007 et se sont achevées le 28 Août 2007. La rapidité des inclusions, liées à l'importance pour les investigateurs d'évaluer une nouvelle trithérapie chez des patients en échec thérapeutique, a conduit à un arrêt des inclusions dans l'essai plus tôt que prévu initialement.</p> <p>Les raisons de non inclusion des patients pré-inclus non inclus (67) portaient principalement sur le décompte des mutations conférant une résistance aux antirétroviraux de l'essai (n=48) et sur une mesure de l'ARN VIH-1 plasmatique inférieure au seuil requis (1000 copies/ml, n= 12).</p> <p>Parmi les 103 patients inclus, la majorité était de sexe masculin (88%) et l'âge médian était de 45 ans. 55% ont été infectés par le VIH par relations homo/bisexuelles, 22% par relations hétérosexuelles, 11% par échanges de seringues dans le cadre d'une toxicomanie et un patient a été infecté par voie materno-fœtale (dans 8 cas, le mode de contamination était indéterminé). Les patients étaient infectés par le VIH depuis de nombreuses années (17 ans en médiane), avaient un nadir médian de lymphocytes CD4 à 79/mm³ et 44% d'entre eux avaient déjà présenté un événement classant SIDA (stade C). De plus, le délai médian entre la 1^{ère} prise d'un antirétroviral et la pré-inclusion était d'environ 13 ans. A l'inclusion, l'ARN VIH-1 plasmatique était en moyenne de 4.1 log₁₀ copies/ml à S00, la mesure de CD4 en médiane de 255 cellules par mm³.</p> <p>Les patients ont reçu une association de raltegravir, darunavir/ritonavir et etravirine à partir de la visite d'inclusion (S00). De plus, 90 patients (87%) ont reçu un traitement optimisé, par inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) dans 84% des cas et/ou par enfuvirtide dans 12% des cas (choix laissé à l'attention de l'investigateur).</p> <p>A S24, la proportion de patients en succès virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) était de 90% (IC95% : 85-96). Ce taux de succès est plus élevé que celui observé dans d'autres études incluant des patients en échec virologique avec un virus multi-résistant et est similaire au taux de succès virologique observé chez des patients naïfs recevant une première ligne de trithérapie.</p> <p>Les patients de l'essai ANRS 139 TRIO ont une virémie plus basse et des CD4 plus élevés que ceux rapportés dans des essais évaluant des traitements chez des patients en multi-échec. Néanmoins, le taux de succès ne diffère pas dans cet essai selon la virémie (< ou ≥ 100.000 copies/ml) ni le taux de CD4 (< ou ≥ 200/mm³) à l'inclusion.</p> <p>Quatorze patients ont été considérés en échec virologique entre S00 et S48 : 10 avaient une virémie ≥ 50 copies/ml à S24 et 4 avaient deux mesures d'ARN VIH-1 ≥ 50 copies entre S24 et S48 (rebond confirmé). Seuls 3 patients sur 14 présentaient une virémie détectable à S48.</p> <p>Un patient a abandonné le suivi de l'essai à S40 et un patient est décédé d'un syndrome coronarien aigu dans les suites opératoires d'un pontage aorto-bifémoral.</p> <p>Les traitements de l'essai ont été poursuivis pendant l'essai chez tous les patients (sauf un arrêt du raltegravir pour toxidermie chez un patient).</p> <p>La médiane des lymphocytes CD4 a augmenté progressivement de 255 cellules par mm³ à S00 à 308 à S12, 336 à S24 et 358 cellules par mm³ à S48.</p> <p>L'évolution immuno-virologique favorable et la bonne tolérance des traitements de l'essai (voir ci-dessous) ont conduit le Conseil Scientifique à proposer une prolongation de l'essai ANRS 139 TRIO de façon à évaluer l'efficacité à plus long terme (2 ans). Le taux de participation à cette prolongation a été élevé (100/103 patients). L'efficacité virologique s'est maintenu à long terme puisque seulement 5 patients ont présenté un échec virologique (deux mesures d'ARN VIH-1 plasmatique ≥ 50 copies/ml) entre S48 et S96. Pour deux patients additionnels les mesures d'ARN VIH-1 n'ont pas été effectuées (abandon à S60 et S72 selon la décision du patient). La médiane du delta des CD4 (valeur à la visite moins valeur à S00) a évolué de 38 cellules/mm³ à S04 à 150 cellules/mm³ à S96. Aucun patient participant à la prolongation n'a interrompu définitivement les traitements de l'essai pendant la phase de prolongation.</p> <p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité :</p> <p>La tolérance des traitements a été globalement bonne avec des événements indésirables principalement de grade modéré (1 à 2 selon l'échelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables). Parmi les 466 événements indésirables cliniques rapportés, 36 ont été considérés comme liés aux traitements de l'essai dont seulement 5 de grade 3 ou 4. Cinq patients ont présenté un cancer ou une maladie apparentée (myélome, Castelman, lymphomes, cancer anal) considérés comme non liés aux traitements de l'essai. Trois patients ont présenté une ischémie myocardique (dont une qui a conduit au décès du patient en post-opératoire).</p>

	<p>Parmi les 61 événements indésirables graves (EIG) notifiés chez 35 patients, 11 ont été considérés comme liés à un ou plusieurs traitements de l'essai. Il s'agissait d'EIGI (inattendus) dans 7 cas (4 élévations des CPK grade 4, une élévation des gammaGT grade 4 et une toxidermie). Les élévations des CPK et des gammaGT à un grade 4 ont été considérées comme inattendues parce qu'elles ne figuraient pas dans les brochures investigateurs des médicaments concernés. La toxidermie a été considérée comme liée au raltegravir et à l'abacavir, médicaments pour lesquels la réintroduction a conduit à la récurrence de l'événement.</p> <p>Les EIG attendus étaient une aggravation d'insuffisance rénale chronique liée au tenofovir, une lithiase rénale liée au darunavir et une ischémie myocardique liée à la trithérapie de l'essai TRIO (raltegravir, darunavir/ritonavir, etravirine).</p> <p>Un patient est décédé d'un syndrome coronarien aigu dans les suites immédiates d'un pontage aorto-bifémoral dans un contexte de cardiopathie ischémique et un patient a présenté une encéphalopathie VIH qui s'est aggravée pendant l'essai. Dans tous les autres cas, l'évolution des événements a été favorable sans séquelles.</p> <p>L'évolution des paramètres hématologiques et biochimiques ainsi que les mesures du bilan glucidique et lipidique a montré une stabilité tout au long de l'essai.</p> <p>- Conclusion :</p> <p>L'essai ANRS 139 TRIO rapporte une efficacité virologique élevée sous trithérapie associant raltegravir, darunavir/ritonavir et etravirine (avec ou sans traitement optimisé) chez des patients présentant une situation d'échec thérapeutique et de multi-résistance.</p> <p>La possibilité d'associer chez ces patients 3 nouveaux médicaments, soit d'une nouvelle classe de traitements (raltegravir) soit ayant une action sur des souches résistantes aux médicaments de leur classe (darunavir, etravirine), permet d'atteindre l'objectif idéal de 3 molécules actives recommandé par les experts (Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, Recommandations du groupe d'experts, 2010, La documentation Française).</p>
20	Date du rapport : 19/04/2011
21	Numéro EudraCT : 2007-000670-23
22	Date de transmission du rapport : Signature : Nom / qualité : Prof. DELFRAISSY Jean-François / Directeur de l'ANRS