

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. ANRS)	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) :	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) :	
4	Titre complet de la recherche : Pharmacocinétique de l'atazanavir chez des patients infectés par le VIH, traités en première ligne par l'association atazanavir+ritonavir et emtricitabine+ténofovir en prise unique	
5	Investigateur(s) ¹ : Coordonnateur : Pr Cécile Goujard. Voir liste jointe des centres investigateurs ayant pré-inclus et inclus	
6	Lieux de recherche et centres ² : 10 centres investigateurs ont pré-inclus et inclus	
7	Publications ³ :	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : II
8.1	- date de la première inclusion : 21-02-08 (pré-inclus 18-01-08)	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 19-11-2008	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Objectif principal : Description des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir en association avec du ritonavir (300mg/100mg), du ténofovir et de l'emtricitabine chez des patients infectés par le VIH, naïfs de traitement antirétroviral. Objectifs secondaires : étude de - la variabilité intra- et interindividuelle des concentrations plasmatiques d'atazanavir et de ritonavir, en association au ténofovir et à l'emtricitabine pendant 24 semaines - la variabilité intra- et interindividuelle des concentrations plasmatiques et intracellulaires d'emtricitabine et de ténofovir entre S4 et S24 - la concordance entre l'adhésion à l'association atazanavir/ritonavir + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) combinés (ténofovir + emtricitabine) en une prise par jour, mesurée par des piluliers électroniques (MEMS) et l'auto questionnaire utilisé dans les essais de l'ANRS, en terme de «compliance» (respect des modalités de prise et régularité des prises) et de «persistance» (poursuite du traitement de l'étude jusqu'à la fin de l'essai) - l'impact de l'adhésion sur la variabilité des concentrations résiduelles observées - la réponse immunologique évaluée par le taux de lymphocytes CD4 de S4 à S24 - la réponse virologique évaluée par le % de patients ayant une charge virale < 50 copies/mL de S8 à S24 ; la décroissance de la charge virale de S0 à S24 - les liens entre les concentrations d'ARV et la réponse virologique au cours de l'étude et à S24 - la toxicité clinique et biologique, en particulier les liens entre hyperbilirubinémie et concentrations d'atazanavir, et entre fonction rénale et concentrations de ténofovir au cours de l'étude	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Essai pilote, de phase II, prospectif, ouvert, multicentrique	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 35	
12.2	- nombre de personnes analysées : 35	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Patients adultes, infectés par le VIH-1 Critères d'inclusion : - Infection par le VIH-1 documentée - Age > 18 ans, - Patients naïfs ayant une indication à initier un traitement antirétroviral (ARV) - CD4 > 100/mm ³ - Patients bénéficiaires ou affiliés à un régime de sécurité sociale	

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.

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.

	<p>- Consentement éclairé signé.</p> <p>Critères de non-inclusion : infection opportuniste évolutive ou traitée depuis moins de 2 mois, ou néoplasie ; patients ayant déjà reçu des ARV ; résistance à une ou plusieurs molécules de l'essai ; grossesse en cours ou désir de grossesse, pour les femmes en âge de procréer, nécessité d'une contraception pendant toute la durée de l'essai ; insuffisance rénale nécessitant une diminution des posologies d'INTI (clairance de la créatininémie calculée par la formule de Cockcroft $< 50 \text{ mL/mn}$) ; anomalie significative du sédiment urinaire (protéinurie, leucocyturie ou hématurie $> ++$) confirmée par une protéinurie $> 1\text{g}/24\text{h}$ ou une hématurie $> 105/\text{mL}$; patients co-infectés par les virus des hépatites B et/ou C ; pathologie hépatique évolutive ou cirrhose (score F > 2) ou anomalies biologiques hépatiques (ASAT ou ALAT $> 2,5\text{N}$, bilirubine totale $> 2,5\text{N}$) ; anomalies phosphocalciques (Ca ou Ph $< 2,5\text{N}$) ; anomalies hématologiques inexplicables (Hb $< 8 \text{ g/dl}$, plaquettes $< 50\,000/\text{mm}^3$, polynucléaires neutrophiles $< 750/\text{mm}^3$, TP $< 80\%$) ; médicaments présentant des interactions et/ou contre-indiqués en association avec les molécules du protocole (rifampicine, anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons, statines sauf la pravastatine et la rosuvastatine, anti-arythmiques, AVK, tricycliques, immunosuppresseurs ; en cas de doute, consulter la liste en Annexe 1) ; présence d'une contre-indication mentionnée dans le RCP des ARV de l'essai.</p>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : atazanavir (gélules à 150 mg) : 2 gélules/24h</p> <ul style="list-style-type: none"> • ritonavir (capsule à 100 mg): 1 capsule/24h • comprimé combiné ténofovir/emtricitabine : 1 comprimé/24h
15	Durée du traitement ⁶ : 24 semaines
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : - la réponse immunologique évaluée par le taux de lymphocytes CD4 de S4 à S24
17.2	- la réponse virologique évaluée par le % de patients ayant une charge virale < 50
17.3	copies/mL de S8 à S24 ; la décroissance de la charge virale de S0 à S24
	- de sécurité : - la toxicité clinique et biologique, en particulier l'hyperbilirubinémie et les liens avec les concentrations d'atazanavir au cours de l'étude, et la fonction rénale et les liens avec les concentrations de ténofovir
	- autre(s) :
18	<p>Analyses statistiques : 35 patients naïfs d'ARV ont été inclus dans l'étude dont 6 femmes (17%) ; 63% des patients sont nés en France et 68% sont de nationalité française par naissance ; l'âge médian à l'inclusion était de 36 [24 - 66] ans. La voie sexuelle était le mode de contamination le plus retrouvé avec 97% (N=34). La durée moyenne entre la découverte de la séropositivité et l'inclusion était de 45 mois [0-256]. L'ensemble des patients avait un bon état général à l'inclusion (seul un patient avait un karnofsky à 90%, le reste était à 100%)</p> <p>Le Taux médian de Lymphocytes T CD4+ à l'inclusion était de 280/mm³. La charge virale médiane était de 23207 [103- 457000] copies/mL.</p> <p>Tous les 35 patients ont eu une pharmacocinétique d'atazanavir et ritonavir après 4 semaines de traitement. 34 (sur 35) bouchons électroniques de l'atazanavir ont été récupérés. Les paramètres pharmacocinétiques d'atazanavir (Demi-vie ; Volume apparent ; Clairance apparente) ont été calculés par modèle non linéaire en utilisant un modèle à un compartiment avec absorption d'ordre 1 et en ajustant sur les horaires exacts de prise mesurés par les Bouchons MEMS entre J0 et S4 (sauf pour un patient). La demi-vie médiane était de 5.3 [3.3 - 15.3] heures. Le volume apparent médian était de 69 [33 - 123] Litres. La clairance apparente médiane de 7.4 [2.8 - 21.3] L/h</p> <p>Les concentrations minimale et maximale d'Atazanavir prédites à l'équilibre si observance parfaite ont été calculées pour 28 patients. La concentration maximale médiane était de 4020 [1900 - 9200] ng/mL. La concentration minimale médiane était de 304 [40 - 2366] ng/mL. Ainsi 16 patients étaient dans la zone de concentration plasmatique résiduelle efficace sur virus sensible 200 - 1000 ng/mL (Rapport Yéni 2008). 9 étaient en dessous et 3 au dessus de cette zone.</p> <p>L'observance a été évaluée de 3 manières:</p> <ul style="list-style-type: none"> - par les bouchons électroniques MEMS dont les données fournies ont permis de déterminer pour chaque patient le pourcentage de jours avec prise correcte (1 prise/jour) ; l'intervalle le plus long entre deux prises successives. Ainsi après 6 mois de traitement, la médiane du pourcentage de jours avec une prise quotidienne d'atazanavir était de 97.5 % [41.7 - 100] . L'intervalle le plus long entre deux prises successives était de 8 jours. - par le comptage des piluliers restants au cours de la dispensation. La moyenne de doses prises pendant 6 mois de traitement était de 88%. - par l'autoquestionnaire ANRS proposé aux patients aux visites S4, S16 et S24. Ainsi après 6 mois de traitement 11.5% signale avoir manqué de prise de tout/partie les 4 derniers jours précédant la visite S24 alors qu'il n'était que de 6% à 4 semaines de traitement

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.

	L'enregistrement des horaires de prise a permis de detecter 8 patients ayant une observance suboptimale, non détectés par les autres mesures.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.2	Efficacité immunologique: Après 6 mois de traitement, nous avons noté une augmentation significative du taux des LymphocytesT CD4+ dont la médiane passe de 280 à 436 /mm3
19.3	Efficacité virologique: Nous avons noté une réponse virologique rapide avec un delta de charge virale de 2.3 log10 après 4 semaines de traitement. 3 patients (8%) étaient en échec virologique (CV détectable > 50 copies/mL) après 6 mois de traitement. Il s'agissait des patients qui avaient une charge virale initiale particulièrement élevée, supérieure à 100000 copies/mL et une exposition suboptimale.
	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :
	2 patients ont eu un événement indésirable grave au cours de l'essai:
	1 patient âgé de 30 ans sans antécédent medical particulier qui a présenté une hyperbilirubinémie progressive (8XN à S4; 11XN à S8) ayant entraîné l'arrêt du ritonavir et l'augmentation de dose du reyataz (400mg). Cette hyperbilirubinémie a persisté malgré la modification du traitement et est restée aux alentours de 5XN jusqu'à la fin de l'essai
	1 patient âgé de 36 ans sans antécédent médical particulier pour cytolysé hépatique (> 10XN) survenue après 8 semaines de traitement qui a entraîné un arrêt transitoire du traitement pendant 2 semaines sans récurrence à la reprise après normalisation du bilan hépatique. L'origine de cette cytolysé n'a pas été retrouvée au bilan exploratoire.
	En dehors d'une augmentation progressive de la bilirubinémie qui est restée constamment élevée autour de 2XN durant l'essai, nous n'avons pas noté d'autres modifications particulières concernant la surveillance de la fonction rénale ou de la phosphoremie.
	- Conclusion :Le couplage des MEMS et des caractéristiques PK des ARV apportent une mesure de l'exposition thérapeutique globale permettant d'expliquer la réponse virologique. L'enregistrement des horaires de prise par les MEMS permet de corriger la variabilité individuelle des mesures de concentration des médicaments et pourrait faciliter l'adaptation des posologies.
	Aucun problème d'acceptabilité ni de manipulation des MEMS n'a été enregistré au cours de l'essai. Il s'agit donc d'un outil nouveau dont la place est à définir pour interpréter les données pharmacologiques dans le suivi des patients , en particulier dans les initiations de traitement (nouvelles molécules) ou les modifications chez les patients en échec.
20	Date du rapport : 02-11-2009
21	Numéro EudraCT : 2007-003203-12
22	Date de transmission du rapport : 02-11-2009
	Signature : Nom / qualité : Pr. J-F. Delfraissy Directeur de l'ANRS

LISTE DES INVESTIGATEURS

N°	Nom du Centre	Chef de service Investigateur principal	Adresse	Téléphone, fax
034	Bicêtre (Kremlin Bicêtre)	Pr Jean-François Delfraissy Dr Cécile Goujard	Service de Médecine Interne Hôpital de Bicêtre 78, rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex	tél. : 01 45 21 28 91 fax : 01 45 21 27 41
036	Lariboisière (Paris)	Pr Jean-François Bergmann Dr Pierre Sellier	Service de Médecine Interne A Hôpital Lariboisière 2, rue Ambroise Paré 75475 Paris cedex 10	tél. : 01 49 95 63 37 fax : 01 49 95 84 46
062	Saint Antoine (Paris)	Pr Pierre-Marie Girard Dr Diane Bollens	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Hôpital Saint Antoine 184, rue du Faubourg Saint Antoine 75571 Paris cedex 12	tél. : 01 49 28 24 38 fax : 01 49 28 21 49
063	Saint Louis (Paris)	Pr Jean-Michel Molina	Service des Maladies Infectieuses Hôpital Saint Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10	tél. : 01 42 49 90 65 fax : 01 42 49 90 67
071	Lyon	Pr Christian Trépo	Service Hépatogastroentérologie Hôpital Hotel Dieu 1, place de l'Hôpital 69288 Lyon cedex 02	tél. : 04 72 41 30 96 fax : 04 72 41 39 32
073	Bichat (Paris)	Pr Patrick Yeni Dr. Xavier Duval	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Hôpital Bichat-Claude Bernard 46, rue Henri Huchard 75877 Paris cedex 18	tél. : 01 40 25 78 07 fax : 01 40 25 67 74
086	Caen	Pr Renaud Verdon	Service des Maladies Infectieuses Hôpital de la Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen cedex	tél. : 02 31 06 47 09 fax : 02 31 47 51 57
090	Tourcoing	Pr Yazdan Yazdanpanah	Service des Maladies Infectieuses Hôpital Gustave Dron 135, rue du Président Coty 59208 Tourcoing cedex	tél. : 03 20 69 48 48 fax : 03 20 69 46 15
092	Nancy (1)	Pr Thierry May	Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Hôpital de Brabois 5 allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy cedex	tél. : 03 83 15 40 97 fax : 03 83 15 40 97