

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. Inserm-ANRS.	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Raltégravir - MK-0518 – ISENTRESS®	
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 : Etude pilote de la pharmacocinétique, de la tolérance et de l'efficacité du raltégravir associé à deux molécules actives parmi les analogues nucléosi(ti)diques et l'enfuvirtide, avant et après transplantation hépatique chez des patients VIH+ en insuffisance hépatique sévère.	
5	<p>Investigateur(s)¹ : I nvestigateur coordonnateur : Dr Elina TEICHER Co-investigateur hépatologue: Dr Jean-Charles DUCLOS- VALLEE</p> <p>Nombre d'investigateurs principaux dans l'essai: 16 investigateurs principaux correspondant à 17 centres déclarés</p>	
6	Lieux de recherche et centres ² :17 lieux de recherche représentant 17 centres investigateurs	
7	<p>Publications³ :</p> <p>Publication soumise Pharmacokinetic study of raltegravir in HIV-infected patients with end-stage liver disease and in liver-transplanted patients: LIVERAL ANRS 148 study. C Barau, J Braun, C Vincent, S Haïm-Boukobza, JM Molina, P Mialhes, JP Aboulker, JC Duclos-Vallée, AM Taburet, E Teicher and the ANRS 148 study group.</p> <p>Présentation congrès - Raltegravir in HIV-infected liver transplant recipients ANRS 148 Lival. E Teicher, J Braun, C Barau, T Boulet, V Eliette, P Ralaimazava, L Bonhomme, C Abbara, JC Duclos-Vallee & AM Taburet. 17th International Liver Transplantation Society (ILTS) Valence (Espagne), 2011</p> <p>- Pharmacokinetic study of raltegravir in HIV-infected patients with end stage liver disease: LIVERAL ANRS 148 study. C Barau, J Braun, C Vincent, S Haïm-Boukobza, JM Molina, P Mialhes, JP Aboulker, JC Duclos-Vallee, AM Taburet, E Teicher and the ANRS 148 Study group. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Atlanta (USA), 2013</p>	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : Etude pilote,non comparative de phase I, II
8.1	- date de la première inclusion : 05/05/2010	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 05/05/2013	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : ,</p> <p>Objectif principal Période 1 : Evaluer les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir chez des patients infectés par le VIH-1 atteints d'insuffisance hépatique sévère. Période 2 : Evaluer les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir chez des patients infectés par le VIH-1 dont l'insuffisance hépatique sévère a justifié une transplantation hépatique et vérifier l'absence d'interaction entre le raltégravir et les immunosuppresseurs utilisés en post-transplantation.</p> <p>Objectifs secondaires - Evaluer le maintien de l'efficacité virologique du raltégravir associé à deux antirétroviraux pleinement actifs parmi les analogues nucléosi(ti)diques de la transcriptase inverse (abacavir, lamivudine, emtricitabine, ténofovir) ou l'enfuvirtide chez des patients infectés par le VIH-1 ou co-</p>	

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.

	<p>infectés par le VIH-1 et le VHC ou le VHB en insuffisance hépatique sévère et durant les 3 mois qui suivent une transplantation hépatique : ARN VIH-1 plasmatique inférieur au seuil de détection 50 copies/mL.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la tolérance au raltégravir chez des patients à fonction hépatique altérée et en post-transplantation lors de l'association avec le traitement immunosuppresseur. - Décrire l'évolution clinique des patients (y compris diagnostic d'infections opportunistes, réactivation du VHC). - Décrire l'évolution de la fonction hépatique (évaluation de la fonction hépatique sous traitement antirétroviral) en pré-greffe et en post-greffe. - Décrire les relations entre paramètres pharmacocinétique du raltégravir et la fixation aux protéines plasmatiques, le polymorphisme génétique de certains enzymes et transporteurs si pertinents (UGT1A1, MDR1, ORM...). - Décrire les concentrations intracellulaires du raltégravir et les relations avec les concentrations plasmatiques totales et libres.
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴:</p> <p>Etude nationale, multicentrique, pilote, non comparative, de phase I/II.</p> <p>L'étude comprendra deux périodes.</p> <p>Période 1 : Introduction ou poursuite du raltégravir (RAL) + 2 INTI associés ou non à l'enfuvirtide. Elle s'étend de S-4 à M3.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-Inclusion dans l'étude (signature du consentement éclairé) - Pharmacocinétique du raltégravir après au moins 1 mois de traitement par RAL (prélèvements à t0 puis 1h, 2h, 3h, 5h, 7h et 9-12h après la prise) - Suivi efficacité / tolérance (J15, M1, M2 et M3) - A la fin du troisième mois (qui correspond à la fin de la première partie du protocole) suivi habituel du patient. <p>Période 2 (STH à M+3): Transplantation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-Inclusion dans l'étude post-transplantation hépatique (signature du consentement éclairé) si le patient n'avait pas été pré-inclus avant la transplantation - Suivi des concentrations sanguines de la ciclosporine ou du tacrolimus (périodicité selon la procédure du centre de transplantation). Pharmacocinétique des immunosuppresseurs (anticalcineurine et MPA) avant la reprise des antirétroviraux - Après reprise de la fonction hépatique et du traitement antirétroviral comprenant du raltégravir, pharmacocinétique du raltégravir et des immunosuppresseurs (anticalcineurine et MPA) avant la sortie d'hospitalisation - Suivi post-transplantation selon la procédure du service (visites protocolées à + J7, + M1, M2 et M3) - Suivi à chaque visite de l'efficacité virologique/ tolérance - A la fin du troisième mois (qui correspond à la fin de la deuxième partie du protocole) suivi habituel du patient
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :</p>
12.1	<p>- nombre de personnes prévues : 15 patients avec une hépatopathie sévère pendant la période 1 et 20 patients inscrits sur la liste de transplantation hépatique ou venant de bénéficier d'une transplantation hépatique pour étudier 15 patients en période 2 après transplantation.</p>
12.2	<p>Les patients pouvaient participer soit à la période 1 uniquement ou à la période 2 uniquement ou aux deux périodes de l'étude.</p> <p>- nombre de personnes analysées : 14 patients</p> <p>Pour la période 1 (pré-transplantation), 11 patients ont été inclus</p> <p>Pour la période 2 (post-transplantation), 3 patients ont été inclus</p> <p>Au total, 10 patients ont pu être analysés pour la période de 1 et 4 pour la période 2</p>
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <p>Patient adulte (âgé de 18 ans au plus) infecté par le VIH-1, co-infecté ou non VHC ou VHB</p> <p>Patient dont la charge virale VIH est inférieure au seuil de 50 copies/mL depuis au moins 6 mois</p> <p>Patient en insuffisance hépatique sévère (Score de MELD \geq 15 et/ou Présence ou antécédent d'ascite réfractaire et/ou Présence ou antécédent d'hémorragie digestive à répétition et/ou Présence ou antécédent d'encéphalopathie) : pour participation à la Période 1 (+/- Période 2)</p> <p>Score de MELD calculé à partir des résultats du bilan fait le jour de cette consultation (http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html) :</p> <p>(= $9.57 \times \ln [\text{sérum créatinine mg/dL}] + 3.78 \times \ln [\text{sérum bilirubine totale mg/dL}] + 11.20 \times \ln (\text{INR}) + 6.43$)</p>

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.

Patient inscrit sur la liste de transplantation hépatique ou venant de bénéficier d'une transplantation hépatique pour cirrhose virale liée à une hépatite C ou B ou autre cause de cirrhose: pour participation à la Période 2 uniquement. Les critères d'inscription sur liste de transplantation sont identiques à ceux des recommandations britanniques, à savoir:

cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique [(ascite, TP < 50% ou INR > 1.5), hyperbilirubinémie conjuguée > 50 µmol/L, hypoalbuminémie < 30g/L]

hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive)

Abstinence d'alcool depuis au moins 6 mois selon les normes OMS (moins de 20g d'alcool pur/jour pour les femmes et moins de 30g d'alcool pur/ jour pour les hommes)

Sevrage de l'usage des drogues intraveineuses depuis au moins 6 mois (la substitution à la méthadone est acceptée)

Absence d'infection opportuniste classant C (classification CDC 1993) en cours

Patient dont l'état immuno-viro-clinique permet une trithérapie raltégravir + 2 INTI ou raltégravir + INTI + enfuvirtide

Patient dont la population VIH, d'après les génotypes cumulés réalisés sur l'ARN viral ainsi que l'histoire thérapeutique (si disponibles) interprétés selon l'algorithme ANRS-AC11 version n°18, ne présente pas un profil de mutations associé à une résistance au raltégravir et est sensible à au moins deux molécules pleinement actives (une molécule antirétrovirale est considérée comme pleinement active si les génotypes cumulés ne montrent ni mutation associée à une résistance ni mutation associée à une « résistance possible ». En outre pour la lamivudine et l'emtricitabine le patient ne devra jamais avoir été en échec virologique sous traitement associant l'une de ces molécules et cela même en l'absence de détection de mutation de résistance) parmi les analogues nucléosi(ti)diques de la transcriptase inverse INTI (abacavir, lamivudine, emtricitabine, ténofovir) ou l'enfuvirtide

Patient n'ayant jamais été en échappement virologique sous traitement associant 3TC, FTC ou raltégravir

Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

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 la pré-inclusion

Consentement éclairé signé au plus tard à la visite de pré-inclusion

Critères de non inclusion :

Échecs virologiques multiples (>2) sous traitement antirétroviral

ARN VIH-1 plasmatique supérieur ou égal au seuil de 50 copies/mL au cours des 6 mois précédant la pré-inclusion S-4

Traitement en cours par une molécule en cours de développement (sauf ATU)

Femme enceinte ou susceptible de l'être, allaitement, absence ou refus de contraception

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

Patient n'ayant pas d'options d'INTI +/- enfuvirtide efficaces (définies dans les critères d'inclusion)

Traitement en cours par interféron alpha ou ribavirine pour hépatite C

Traitements associés comportant une ou des molécules susceptibles d'induire l'UGT1A1 et de diminuer les concentrations de raltégravir:

anti-infectieux: rifampicine/rifampine

	<p>psychotropes/anti-épileptiques: phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine</p> <p>anti-inflammatoire stéroïdien: dexaméthasone</p>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Le traitement de l'étude est le raltégravir (MK-0518 – ISENTRESS®). Il est administré à la posologie de l'AMM soit 400 mg 2 fois/j per os, associé à deux autres antirétroviraux de la classe des analogues nucléosi(t)i(d)iques de la RT au choix de l'investigateur.</p> <p>Les numéros de lot de raltégravir utilisé ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> - WL 00035098 (date de péremption : 28/02/2011) - DL 00016793 (30/09/2011) - WL 00043999 (30/06/ 2013) - WL 00047606 (30/06/2013)
15	<p>Durée du traitement⁶ :</p> <p>Période 1 (avant transplantation) : 4 mois</p> <p>Période 2 (après transplantation) : 3 mois</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Non applicable</p>
17 17.1 17.2 17.3	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <p>Critère de jugement principal: Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir (Cmax, Tmax, AUC et Cl/F) en pré- et post-transplantation (périodes 1 et 2) et paramètres pharmacocinétiques de la ciclosporine ou du tacrolimus et si pertinent du MPA en post-transplantation avant et après reprise de raltégravir.</p> <p>Critères de jugement secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'efficacité : Efficacité immuno-virologique : nombre et pourcentage des lymphocytes CD4 et CD8, ARN-VIH plasmatique (recueil mensuel) - de sécurité : Tolérance biologique : bilan mensuel de la fonction hépatique, de la fonction rénale, des facteurs métaboliques (lipidémie et glycémie). Fréquence et nature des effets indésirables de degrés 3 ou 4 selon la grille ANRS (Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte. Version n°6 du 09 septembre 2003). - autre(s) : Réactivation de l'hépatite en post-transplantation. Evolution de la maladie VIH Evolution des concentrations résiduelles sanguines des anti-calcineurines : un dosage réalisé à S1, S2, S3 et S4 post-transplantation puis 1 dosage/mois par la suite jusqu'à M3.
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>L'analyse pharmacocinétique a été réalisée chez les patients ayant participé au moins à l'une des deux périodes de l'étude. L'analyse de l'efficacité et de la tolérance a été faite en intention de traiter, c'est à dire que tous les patients ont été inclus dans l'analyse y compris les patients décédés, perdus de vue ou ayant abandonné l'étude.</p> <p>La décision de ne pas prendre en compte dans l'analyse les données d'un patient a été prise par le Conseil Scientifique après documentation de l'observation par le Centre de Méthodologie et de Gestion.</p> <p>Les patients qui présentaient au moins une des conditions suivantes n'ont pas été inclus dans l'analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patient n'ayant jamais pris le traitement/suivi la stratégie/suivi la procédure de l'étude ; • patient ayant retiré leur consentement et demandé que les données le concernant soient retirées de la base de données ; • patient inclus à tort pour critère(s) majeur(s) d'admissibilité non respecté(s). <p>Les paramètres pharmacocinétiques, ont été calculés par méthode non-compartmentale avec le logiciel WinNonlin Professional 5.1. Les statistiques descriptives des paramètres pharmacocinétiques du raltégravir et des immunosuppresseurs sont présentées (Cmin, Cmax, Tmax, AUC).</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.

	Les variables quantitatives sont décrites en terme de médiane (intervalle interquartile). Les variables qualitatives sont décrites en terme d'effectif et de pourcentage.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :
19.3	- Conclusion :
	<p>Résumé - Conclusions de la recherche:</p> <p>Sur les 14 patients inclus, 13 ont pu être analysés: 10 pour la période 1 (pré-transplantation) et 4 pour la période 2 (post-transplantation).</p> <p>Tous les patients avaient à l'inclusion une charge virale VIH indétectable (<50 copies/mL) et ont reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour associé à 2 analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les paramètres hépatiques et immuno virologiques ont été suivis pendant 4 mois pour chaque période.</p> <p>La pharmacocinétique a été étudiée pendant les deux périodes de pré et post-transplantation. Les concentrations plasmatiques totales et libres du raltégravir ainsi que les concentrations plasmatiques du métabolite glucuroconjugué du raltégravir ont été mesurées en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LCMSMS). Les concentrations sanguines de ciclosporine ont été analysées par une technique immunoenzymatique (CMIA, Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay). Enfin, les concentrations plasmatiques totales et libres d'acide mycophénolique (MPA) ont été mesurées par des méthodes validées de chromatographie liquide haute performance en phase inversée (CLHP).</p> <p>Les patients inclus et analysés (N=13) dans l'essai étaient âgés de 50 ans en médiane (46-52), 77% étaient des hommes, 31% au stade C du CDC.</p> <p>La médiane des CD4 était de 259/mm³ et 100/mm³ pour les patients admis respectivement en période 1 et 2 ; les charges virales VIH étaient indétectables (au seuil de 50 copies/mL) chez l'ensemble des patients.</p> <p>L'analyse pharmaco-cinétique a montré des concentrations de raltégravir total et de son métabolite glucuroconjugué très similaires chez les patients avec une insuffisance hépatique au stade terminal alors qu'en post transplantation les concentrations du métabolite glucuroconjugué étaient légèrement plus élevées. En revanche, les concentrations libres du raltégravir présentent une importante variabilité inter-individuelles dans les deux populations en pré et post transplantation. La fraction libre du raltégravir était de 18,6% (intervalle : 12,3-32,3%) en période 1 et de 13,9% (intervalle : 11,8 – 15,6%) en période 2. Dans les deux périodes, la fraction libre du raltégravir était stable sur l'intervalle de dose et n'était pas corrélée à l'albuminémie. L'index métabolique du raltégravir était de 0,9 (0,3-2,5) en période 1 et de 2,1 (0,9-3,1) en période 2.</p> <p>Résultat de l'évaluation de l'efficacité:</p> <p>Sous raltégravir, le taux de CD4 est resté stable (médiane de 260/mm³ à M3 – intervalle : 120-315) et la charge virale VIH indétectable (au seuil de 50 copies/mL) avant comme après la greffe hépatique.</p> <p>Résultats de l'évaluation de la sécurité:</p> <p>Le raltégravir a été bien toléré tant par les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère qu'après transplantation hépatique. L'insuffisance hépatique n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du raltégravir en dépit d'une grande variabilité interindividuelle des concentrations et aucun ajustement de posologie n'a été nécessaire.</p> <p>En période 2, tous les patients ont reçu une combinaison de ciclosporine (CSA), d'acide mycophénolique (MPA) et de corticostéroïdes. Quatre des 5 patients ont survécu avec un bon fonctionnement du greffon hépatique. Un patient est décédé immédiatement après la TH d'une septicémie bactérienne.</p> <p>L'aire sous la courbe (ASC) du MPA était de 17,8 mg.h/L (12,1-54,6 mg.h/L) à J7 et 13,5 mg.h/L (8,7-30,8 mg.h/L) à M1 post transplantation. La fraction libre de MPA et les concentrations de MPA libre étaient identiques à J7 et M1 (4,6% et 5,0% respectivement pour la fraction libre du MPA ; 0,73 mg/L et 0,69 mg/L respectivement pour la concentration libre résiduelle de MPA).</p> <p>De façon similaire, les ASC de la CSA étaient stables entre J7 et M1 (15,5 ng.h/mL/mg et 14,6 ng.h/mL/mg respectivement).</p> <p>Il n'y a donc pas eu d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre le raltégravir et les immunosuppresseurs.</p>

	<p>CONCLUSION:</p> <p>Le raltégravir a été efficace sur le plan immuno-virologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et en post transplantation sans altération de la pharmacocinétique du raltégravir. Cette étude a également démontré l'absence d'interaction médicamenteuse avec les immunosuppresseurs utilisés en post transplantation hépatique.</p> <p>Le raltégravir représente donc une option thérapeutique efficace et bien tolérée tant en pré-transplantation qu'en post transplantation hépatique.</p>
20	Date du rapport : 07/05/2014
21	Numéro EudraCT : 2009-014616-36
22	<p>Date de transmission du rapport : / 7 MAI 2014</p> <p>Signature : P. Jean-François DELFRAISSY</p> <p>Nom / qualité : Directeur de l'ANRS</p>