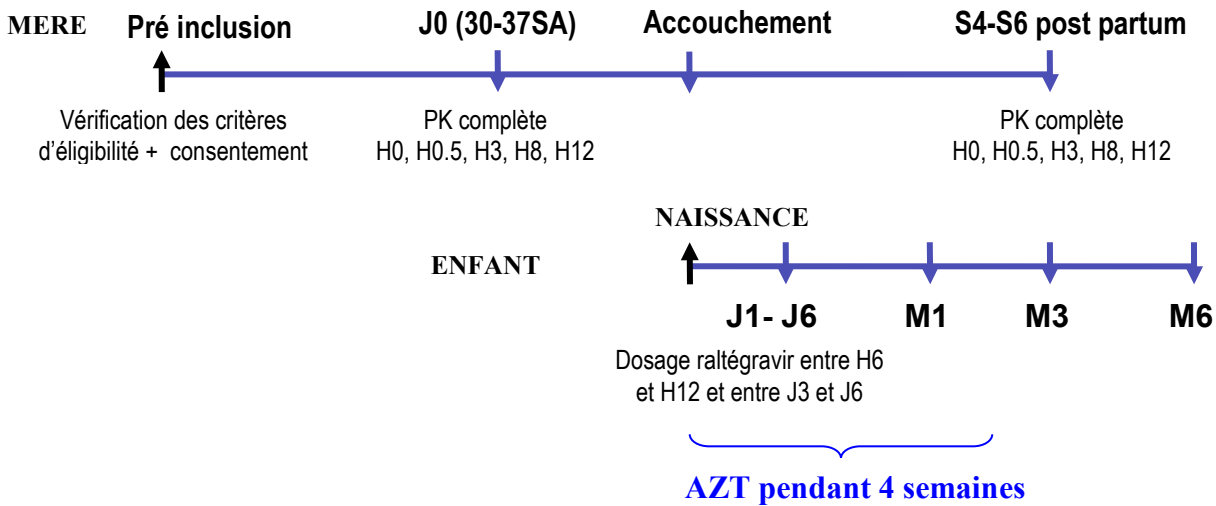


1	PROMOTEUR : Inserm-ANRS Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ANRS Maladies infectieuses émergentes	
2	DENOMINATION DU(DES) MEDICAMENT(S) EXPERIMENTAL(AUX) : Isentress®	
3	DENOMINATION DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) : Raltegravir	
4	TITRE COMPLET DE LA RECHERCHE : ANRS 160 RalFE Evaluation des propriétés pharmacocinétiques et de la tolérance du raltégravir pendant le troisième trimestre de la grossesse .	
5	INVESTIGATEUR(S)¹ : Pr Jade GHOSN Investigateur Coordonnateur	
6	LIEUX DE RECHERCHE ET CENTRES²: 18 centres d'inclusion + 14 maternités et 9 centres de pédiatrie: Centre Hospitalier Sud Francilien-116 bd Jean Jaurès-91106 Corbeil Essonnes Hôpital Necker Enfants Malades-149, rue de Sèvres-75015 Paris Hôpital de Bicêtre-78 rue du Général Leclerc-94275 Le Kremlin Bicêtre Hôpital Lariboisière-2 rue Ambroise Paré-75010 Paris Hôpital Jean-Verdier-Av du 14 juillet-93140 Bondy Hôpital Tenon- 4 rue de la Chine- 75020 Paris Hôpital Antoine Bécclère-157, rue de la Porte de Trivaux-92140 Clamart Hôpital Européen Georges Pompidou-20 rue Leblanc-75015 Paris Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière-47-83 boulevard de l'Hôpital-75013 Paris Hôpital Bichat – Claude Bernard-46 rue Henri Huchard-75018 Paris Hôpital Beaujon-100 bd du général Leclerc-92110 Clichy CHIC Créteil-40 Av de Verdun-94010 Créteil CHI André Grégoire-56, bd de la Boissière-93105 Montreuil Centre Hospitalier Général-2 rue du Dr Delafontaine- 93205 Saint-Denis CHU Hôtel Dieu-1 Place du Parvis Notre Dame-75004 Paris Hôpital Trousseau-26, rue du Dr Arnold Netter-75571 Paris cedex 12 Hôpital Louis Mourier-178, rue des Renouillers-92700 Colombes Groupe hospitalier Cochin – Broca – Hôtel Dieu-53, Avenue de l'Observatoire-75679 Paris cedex 14	
7	PUBLICATIONS³ : Yi Zheng, Déborah Hirt, Sandrine Delmas, Gabrielle Lui, Sihem Benaboud, Jerome Lechedanec, Jean-Marc Tréluyer, Camille Chenevier-Gobeaux, Elisa Arezes, Ambre Gelley, Imane Amri, Saïk Urien, Naïm Bouazza, Frantz Foissac, Josiane Warszawski, Jade Ghosn, for the ANRS 160 RalFe Study Group. "Effect of Pregnancy on Unbound Raltegravir Concentrations in the ANRS 160 RalFe Trial » Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2020 Sep 21;64(10):e00759-20.	
8	DUREE DE LA RECHERCHE : 8.1 - date de la première inclusion : 30/06/2014 8.2 - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 31/01/2017	9. PHASE D'EXPERIMENTATION CLINIQUE : II

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.

10	<p><u>OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA RECHERCHE :</u></p> <p>OBJECTIF : L'essai ANRS 160 RalFE (NCT02099474) vise à étudier les propriétés pharmacocinétiques du raltégravir au troisième trimestre de la grossesse afin de définir la posologie optimale de raltégravir dans ce contexte.</p> <p>Objectif principal Etudier les propriétés pharmacocinétiques du raltégravir chez la femme enceinte infectée par le VIH-1, au troisième trimestre de grossesse (entre 30 et 37 semaines d'aménorrhée) et un mois après l'accouchement (entre S4 et S6 post-partum), ainsi que chez le nouveau-né.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> – Estimer la fréquence de femmes, sous traitement comportant le raltégravir, présentant une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/mL à l'accouchement (ainsi que celles présentant une charge virale plasmatique strictement indétectable, c'est-à-dire sans aucun signal d'amplification en dessous du seuil de la technique utilisée). – Décrire la tolérance au raltégravir chez la femme enceinte au cours du 3^{ème} trimestre, et chez les nouveau-nés exposés au raltégravir.
11	<p><u>METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE⁴:</u></p> <p>Il s'agit d'une étude de pharmacocinétique multicentrique nationale réalisée chez des femmes infectées par le VIH 1 et exposées au raltégravir pendant la grossesse.</p> <p><u>Schéma de l'essai</u></p>  <p>MERE</p> <p>Pré inclusion : Vérification des critères d'éligibilité + consentement</p> <p>J0 (30-37SA) : PK complète H0, H0.5, H3, H8, H12</p> <p>Accouchement</p> <p>S4-S6 post partum : PK complète H0, H0.5, H3, H8, H12</p> <p>ENFANT</p> <p>NAISSANCE</p> <p>J1- J6 : Dosage raltégravir entre H6 et H12 et entre J3 et J6</p> <p>M1</p> <p>M3</p> <p>M6</p> <p>AZT pendant 4 semaines</p>
12 12.1 12.2	<p><u>NOMBRE DE PERSONNES S'ETANT PRETEES A LA RECHERCHE :</u></p> <p>- NOMBRE DE PERSONNES PREVUES :</p> <p>36 patientes étaient initialement prévues sur une période d'inclusion de 2 ans (version 1.1 du 30 janvier 2014 approuvé le 5 février 2014 par le CPP et le 7 février par l'ANSM). Compte tenu du rythme des inclusions plus faible que celui attendu, nous avons décidé de prolonger la période d'inclusion d'une durée de 6 mois jusqu'à fin juin 2016 visant à inclure 40 patientes afin de disposer de deux prélèvements (pendant et après la grossesse) pour l'étude du critère de jugement principal chez au moins 36 patientes (version 3.0, amendement 2 du 26 novembre 2015).</p> <p>- NOMBRE DE PERSONNES ANALYSEES : 43 patientes</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.

13	<p><u>CONDITION MEDICALE OU PATHOLOGIE ETUDIEE ET PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION :</u></p> <p>Femmes vivant avec le VIH, enceintes au moment de l'inclusion</p> <p><u>Critères d'inclusion des femmes enceintes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Femme enceinte, entre 30 et 37 semaines d'amenorrhée - Agée de 18 ans et plus - Infectée par le VIH-1 - Recevant une combinaison thérapeutique stable depuis au moins 15 jours avant l'inclusion, et comportant du raltégravir à la posologie standard (400mg 2 fois/jour) que le médecin prévoit à priori de maintenir jusqu'à la fin de la grossesse et au moins un mois après l'accouchement. - Consentement libre, éclairé et écrit, signé par la mère et l'investigateur (au plus tard le jour de la pré-inclusion et avant tout examen réalisé dans le cadre de la recherche) (article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique) - Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de sécurité sociale) - Participante acceptant d'être inscrite dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (article L1121-16 du Code de la Santé Publique) <p><u>Critères d'inclusion pour la réalisation de prélèvements pharmacologiques chez l'enfant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mère incluse dans la recherche - Poids du nouveau-né ≥ 1000 g - Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le/ les titulaires de l'autorité parentale et l'investigateur pour les prélèvements pharmacologiques prévus pour l'enfant (au plus tard le jour de la naissance et avant les examens pharmacologiques réalisés chez le nouveau-né dans le cadre de la recherche) (article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique). <p><u>Critères de non inclusion de la mère:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infectée par le VIH-2 - Agée de moins de 18 ans - Recevant une association thérapeutique antirétrovirale comportant de l'atazanavir (Reyataz®), fosamprenavir (Telzir®), ou de l'efavirenz (contenu dans Sustiva® et Atripla®) - Utilisant actuellement des médicaments, des drogues ou de l'alcool pouvant interférer avec la recherche : rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, topiques gastrointestinaux, antiacides et adsorbants - Présentant une situation clinique ou une pathologie aigue incompatible avec la réalisation d'une étude de pharmacocinétique - Absence prévue qui pourrait entraver la participation à la recherche (voyage à l'étranger, déménagement, mutation imminente ...) - Participant à une autre recherche, en dehors de l'enquête périnatale française (ANRS CO1 EPF ou ANRS CO11 observatoire), comprenant une période d'exclusion toujours en cours à la pré-inclusion - Personne sous tutelle ou curatelle, ou privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative <p><u>Critère de non-inclusion de l'enfant pour l'étude pharmacologique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids de naissance < 1000 g - Parent(s) ou titulaire(s) de l'autorité parentale refusant la participation à l'étude pharmacologique
14	<p><u>MEDICAMENT(S) EXPERIMENTAL(AUX) ETUDIE(S)⁵ (DENOMINATION, DOSE, VOIE D'ADMINISTRATION ET NUMEROS DE LOTS) :</u></p> <p>Raltegravir (Isentress®, 400mg, 1 comprimé 2 fois par jour, voie orale) depuis au moins 15 jours avant l'inclusion.</p>
15	<p><u>DUREE DU TRAITEMENT⁶ :</u> 17 semaines</p>
16	<p><u>MEDICAMENT(S) EXPERIMENTAL(AUX) DE REFERENCE⁷ (DENOMINATION, DOSE, VOIE D'ADMINISTRATION ET NUMEROS DE LOTS), LE CAS ECHEANT :</u> NA</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.

17	<p>CRITERE(S) D'EVALUATION :</p> <p>Critère principal</p> <p>Comparaison de l'AUC et de la concentration résiduelle du raltégravir pendant et après la grossesse, établies par un modèle de pharmacocinétique de population nécessitant 5 prélèvements à deux visites : entre 30 et 37 semaines de grossesse, et entre 4 et 6 semaines après l'accouchement. Les 5 prélèvements étaient prévus : avant la prise, 0,5, 3, 8 et 12 heures après la prise à chacune des deux visites).</p> <p>Critères secondaires</p> <p>Pharmacologiques chez la mère et l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estimation du passage transplacentaire du raltégravir, par mesure de la concentration du raltégravir dans le sang du cordon et dans le liquide amniotique. - Elimination néonatale du raltégravir par la mesure de la concentration sanguine du raltégravir chez le nouveau-né entre 6 et 12 heures après l'accouchement et entre J3 et J6 (avant la sortie de l'enfant de la maternité). - Etude des polymorphismes génétiques susceptibles de modifier les concentrations de raltégravir et de son métabolite glucuronoconjugué (transporteur d'efflux, enzymes du métabolisme), chez la mère et chez les nouveaux-nés (par frottis jugal). La recherche des polymorphismes génétiques est effectuée grâce à une technique de discrimination allélique associée à une PCR en temps réel sur un ABI PRISM 7500. <p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de femmes ayant une charge virale < 50 cp/mL à l'accouchement - Proportion de transmission mère-enfant du VIH : le diagnostic d'infection VIH est posé si deux prélèvements sont positifs, quelle que soit la technique (PCR ADN VIH ou PCR ARN VIH) et le moment du prélèvement (réalisé à la naissance, M1, M3, M6) : un prélèvement positif doit être immédiatement contrôlé pour éviter de retarder le diagnostic. Un enfant est considéré comme non infecté si deux prélèvements PCR ARN ou ADN VIH effectués au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement sont négatifs. <p>Sécurité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arrêt prématuré du raltégravir pour toxicité ou intolérance - Anomalies cliniques et biologiques survenant au cours du troisième trimestre de grossesse et chez l'enfant pendant les 6 premiers mois de vie. <p>- autre(s) :</p>
17.1	
17.2	
17.3	
18	<p>ANALYSES STATISTIQUES :</p> <p>Des échantillons biologiques ont été prélevés au cours du troisième trimestre de grossesse (entre 30 et 37 semaines d'âge gestationnel) et en post-partum (4 à 6 semaines après l'accouchement). Un modèle pharmacocinétique de population a été développé avec le logiciel Monolix. Le raltégravir non lié a été décrit par un modèle à un compartiment avec un compartiment de transit à absorption de premier ordre, qui évolue soit en raltégravir lié (par une liaison linéaire à l'albumine), soit en métabolisme vers RAL-glucuronide soit vers une élimination de premier ordre, avec un rythme circadien.</p>
19	<p>RESUME – CONCLUSIONS DE LA RECHERCHE</p> <p>Résultats pharmacocinétiques</p> <p>Un total de 360 échantillons de plasma ont été prélevés chez 43 femmes, pendant la grossesse (à J0) à un terme médian de 33 SA (étendue: 30 à 37 SA), et à S4 post-partum. Pendant la grossesse, l'absorption a été diminuée et retardée et la clairance d'élimination et de glucuronidation du raltégravir ont augmenté de 37%. Les polymorphismes génétiques étudiés pour la Pgp et UGT1A1 n'influaient pas significativement sur la pharmacocinétique du raltégravir. L'exposition (aire sous la courbe) médiane totale et non liée, a significativement diminué de 37% et 27% pendant la grossesse. La concentration minimale médiane totale a diminué de manière significative le soir (28%) mais les concentrations totales du matin et libres du matin et du soir ont montré une diminution non significative de 16%, 1% et 15%, respectivement, pendant la grossesse par rapport au post-partum point final. Il s'agit de la première étude rapportant la pharmacocinétique du raltégravir non lié pendant la grossesse.</p> <p>Ref : Zheng Y, Hirt D, Delmas S et al Effect of pregnancy on unbound raltegravir concentrations in the ANRS 160 RalFe trial. Antimicro Agents Chemother 2020 64(10) doi: 10.1128/AAC.00759-20).</p>
19.1	
19.2	
19.3	

- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :

Charge virale

- A J0, la charge virale plasmatique était de 52 copies /mL en médiane (étendue : 28 à 212 copies/mL) et le nombre de CD4 était de 555/mm³ en médiane (étendue : 72 à 1026/mm³). La charge virale était inférieure au seuil de détection chez 37 (86%) patientes, et au total 40 (93%) avaient une charge virale < 50 cp/mL.
- A l'accouchement survenu à 39 SA en médiane (étendue : 35 à 41 SA), la charge virale plasmatique était disponible à +/- 8 jours par rapport à la date d'issue pour 42 patientes dont 40 (95%) inférieure à 50 copies/mL. Pour une patiente, la dernière charge virale disponible était inférieure à 20 copies 1 mois avant l'issue. Parmi les 5 femmes ayant une charge virale supérieure au seuil de détection, la médiane était de 42 copies/mL (étendue : 21 à 141 copies/mL). Le nombre de CD4 à l'accouchement était de 601/mm³ en médiane (n=38 ; étendue : 99 à 1584/mm³).

Transmission mère-enfant du VIH

Aucun nouveau-né n'a présenté une infection VIH, documenté pour tous.

Au total, 3 tests PCR ARN VIH-1 et /ou ADN VIH-1 négatifs entre M1 et M6 étaient disponibles pour 40 enfants, 2 tests négatifs à M1 et M6 (non vus à M3) pour 2 enfants et 2 tests négatifs à M1 et M3 pour 1 enfant (non venu à M6). Pour tous, un test virologique était disponible au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant.

RESULTATS DE L'EVALUATION DE LA SECURITE, LE CAS ECHEANT :

Mères

- Aucun arrêt prématuré du raltégravir n'est survenu pendant la grossesse chez les 43 patientes incluses.
- Neuf événements indésirables graves ont été signalés chez huit femmes dont deux considérés comme liés à l'utilisation du raltégravir (une anémie microcytaire, et des vomissements gravidiques avec altération de l'état général). Pour les autres événements l'imputabilité au raltégravir a été exclue soit parce qu'il était introduit après le 1er trimestre de la grossesse ou parce que l'événement indésirable était clairement lié à une autre étiologie identifiée.

Enfants

- Les 43 femmes incluses ont toutes accouché d'un enfant né vivant à 39 SA en médiane (étendue : 35 à 41 SA). Deux enfants sont nés prématurés à 35 SA et 36 SA.
- Une ou plusieurs anomalies congénitales ont été rapportées chez quatre nourrissons : hexadactylie bilatérale, malformation urogénitale avec agénésie du rein droit, utérus didelphe et 2 hémis vagins, hypoplasie du pouce gauche, et duplication digestive dans la fosse iliaque gauche. Seule l'hypoplasie du pouce gauche a été considérée par le promoteur comme possiblement liée à l'utilisation du raltégravir chez la mère.
- Huit autres événements indésirables graves ont été déclarés chez 5 enfants. Aucun de ces événements rapportés n'a été considéré comme lié à l'utilisation du raltégravir.

CONCLUSION :

Comme la concentration résiduelle libre n'a pas diminué de manière significative au cours du 3ème trimestre de grossesse, cet effet n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. Le RAL (400 mg deux fois par jour) a été considéré comme bien toléré par les femmes enceintes de cette étude.

20	Date du rapport : 16 avril 2021
21	Numéro EudraCT : 2013-004571-12
22	Date de transmission du rapport : 16 avril 2021 Signature : Yazdan Yazdanpanah