

Switch de l'enfuvirtide (ENF) pour le raltégravir (RAL) chez des patients infectés par un VIH multi-résistant et bien contrôlés sous traitement : Résultats de l'essai Easier-ANRS 138

N. DE CASTRO ¹, J. BRAUN ², I. CHARREAU ², G. PIALOUX ³, C. KATLAMA ⁴, C. DELAUGERRE ¹, J.-P. ABOULKER ² et l'équipe ANRS 138

¹AP-HP Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7, PARIS, ²INSERM SC10, VILLEJUIF, ³AP-HP Hôpital Tenon, PARIS, ⁴AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS

10^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie, 10-12 Juin 2009, LYON, FRANCE

INTRODUCTION

L'efficacité de l'enfuvirtide (ENF) chez des patients ayant été en multi échec a permis de contrôler durablement la réplication virale. La voie d'administration injectable est source de réactions au point d'injection, fréquentes et douloureuses, chez la majorité des patients qui sont souvent demandeurs d'interruption de l'ENF avec un risque majeur d'échec virologique.

Parmi les molécules récemment mises à disposition, le raltégravir (RAL), première molécule de la famille des inhibiteurs de l'intégrase du VIH, est apparu comme un bon candidat pour remplacer l'ENF au sein d'un traitement ARV efficace chez des patients parfaitement contrôlés virologiquement.

Des études pilotes comprenant un faible nombre de patients ont montré que cette stratégie était efficace et bien tolérée.

L'objectif de l'essai ANRS 138 Easier était d'évaluer dans un essai randomisé si la substitution de l'ENF par le RAL chez des patients bien contrôlés était efficace et bien tolérée.

METHODES

Essai de non-infériorité, multicentrique (39 centres ANRS), randomisé sans insu sur les traitements avec critère de jugement à S24.

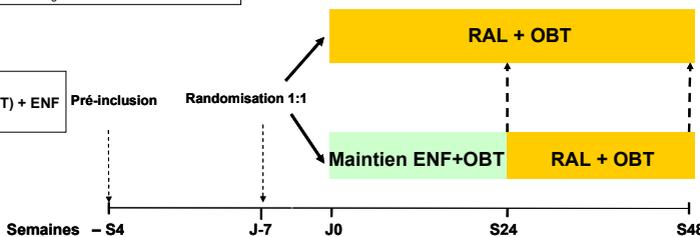
Critères d'inclusion

- Patients adultes >18 ans, infectés par le VIH-1
- Antécédents d'échec des 3 classes d'ARV ou intolérance à l'une des classes
- Traitement ARV inchangé depuis au moins 3 mois et comprenant l'enfuvirtide
- Charge virale < 400 copies/mL depuis plus de 3 mois
- Patient n'ayant jamais reçu d'inhibiteur d'intégrase.

Critère de jugement:

- Proportion de patients présentant un échec virologique entre J0 et S24.
- Définition échec virologique:
- 2 charges virales VIH-1 consécutives ≥ 400 copies/mL,
 - Charge virale VIH-1 ≥ 400 copies/mL à S24,
 - Modification du traitement ARV en raison d'une seule charge virale VIH-1 ≥ 400 copies/mL.

Depuis ≥ 3 mois:
Traitement ARV optimisé (OBT) + ENF & VIH-1 < 400 cp/mL



Analyse Statistique

On estime que le pourcentage cumulé des patients en échec virologique à 24 semaines d'un traitement contenant de l'enfuvirtide ne devrait pas être supérieur à 4% (Raffi et al, AIDS 2006). Il faut 80 sujets par groupe pour établir (avec un risque alpha = 5% et une puissance de 80%, test bilatéral) dans un essai de non infériorité que la différence du taux d'échecs virologiques n'excède pas 10% entre le bras « substitution » (RAL) et le bras « maintien » (ENF) du traitement. Afin de tenir compte des patients non évaluables, 85 patients par bras ont été inclus.

L'analyse en ITT porte sur tous les patients ayant démarré le traitement de l'essai (raltégravir ou enfuvirtide).

L'analyse sous traitement (PP) est réalisée en censurant les données relatives aux patients interrompant la stratégie de traitement, à la date d'arrêt de stratégie. La non infériorité sera démontrée si la borne supérieure de l'Intervalle de Confiance (IC) de la différence des taux d'échecs observée à S24 entre le bras RAL et le bras ENF est inférieure à 10%.

RESULTATS

Critère de jugement

Analyse en ITT: la proportion de patients en échec virologique était de 1.2% dans chaque bras (un patient par bras). La différence (raltégravir moins enfuvirtide) était de 0.01% avec IC95% = [-6.7%; +6.8%] (p<0.002)

Analyse PP: La proportion de patients en échec virologique était de 1.2% dans le bras raltégravir et 0% dans le bras enfuvirtide. La différence (raltégravir moins enfuvirtide) était de 1.22% avec IC 95% = [-5.6%; +8.1%] (p<0.001)

Figure 1 : Répartition des patients

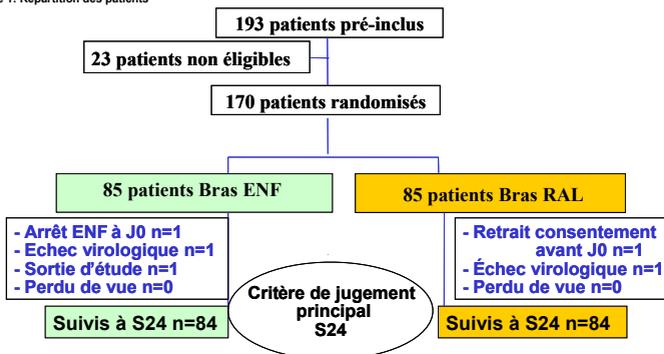


Figure 2 : Proportion de patients ayant une charge virale VIH-1 <50 copies/mL entre J0 et S24

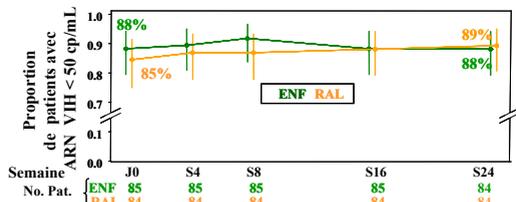


Figure 3 : Evolution des CD4 entre J0 et S24

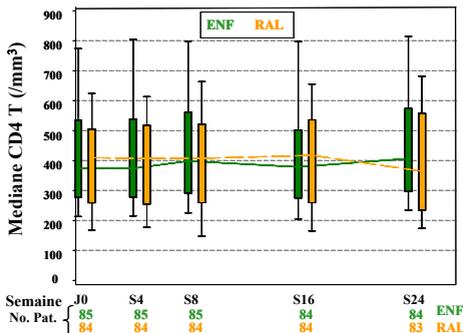


Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Bras ENF N=85	Bras RAL N=84
Age médian, années [IQR]	48.4 [44.0; 54.3]	47.6 [43.0; 53.7]
Sexe masculin, no. (%)	73 (86)	70 (83)
Stade C CDC, no. (%)	47 (55)	42 (50)
Co-infection VHB ou VHC, no. (%)	4 (5)	7 (8)
CD4 cells/ μ L à l'inclusion, Médiane [IQR]	374 [277; 535]	410 [259; 505]
Nadir CD4 cells/ μ L, Médiane [IQR]	56 [15; 128]	39 [13; 108]
Patients avec ARN VIH-1 <50 copies/mL no. (%)	75 (88)	71 (85)
Durée médiane traitement ARV, années [IQR]	13.6 [11.7; 15.4]	13.7 [12.1; 15.0]
Durée médiane traitement avec ENF, années [IQR]	2.2 [1.4; 3.4]	2.5 [1.6; 3.5]
Nombre médian de molécules ARV (ENF compris), no. [IQR]	5 [5; 6]	5 [5; 6]
Classe ARV du traitement associé, no. (%)		
≥ 1 INTI	81 (95)	79 (94)
≥ 1 INNTI	5 (6)	8 (10)
≥ 1 inhibiteur de protéase (IP)	85 (100)	83 (99)
Darunavir	34 (40)	30 (36)
Tipranavir	29 (34)	37 (44)
Autre IP	22 (26)	16 (19)

Tableau 2 : Nombre de patients ayant développé ≥ 1 événement indésirable biologique de Grade 3 ou 4 entre J0 et S24

Événement indésirable, no.	Bras ENF N=85	Bras RAL N=84	p-value
Coronarien	2	2	
Gastro-intestinal	1	1	
Respiratoire	2	1	
Infections	0	3	
Système nerveux	0	1	
Psychiatrique	1	1	
Autres	2	4	
Nombre total de patients (%)	7 (8)	11 (13)	0.31
Nombre total d'événements	8	13	

Tableau 3 : Nombre de patients ayant développé ≥ 1 événement indésirable clinique de Grade 3 ou 4 entre J0 et S24

Anomalie biologique, no.	Bras ENF N=85	Bras RAL N=84	p-value
AST/ALT (> 5 N)	1	2	
GGT (> 5 N)	2	6	
Phosphatase Alcaline (> 5 N)	0	2	
Bilirubine (> 5N)	0	0	
Hypertriglycéridémie (≥ 3.6 mmol/L)	0	2	
Créatine phosphokinase (> 5N)	3	2	
Lipase (> 3N)	1	0	
Hypokaliémie (≤ 2.7 mEq/L)	1	0	
Créatinine (> 3N)	0	0	
Hb < 8g/dL	0	0	
Neutrophiles < 750/ μ L	0	0	
Plaquettes < 50 000/ μ L	0	0	
Nombre total de patients (%)	6 (7)	12 (14)	0.13
Nombre total d'événements	8	14	

CONCLUSION

Après 24 semaines, la substitution de l'ENF par RAL au sein d'une combinaison ARV active était virologiquement non inférieure à la poursuite de l'ENF.

La tolérance était bonne, avec la survenue de peu d'événements de grade 3 ou 4, mais de fréquence plus élevée dans le bras RAL.

Remerciements

Tous les patients qui ont participé à cet essai
Nous remercions le promoteur de l'essai, l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS).
Nous remercions les laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret, Paris, France d'avoir gracieusement fourni le raltégravir dans cet essai.