

---

# **VIH : la recherche française dans les pays du Nord**

## **La place des nouveaux traitements antirétroviraux**

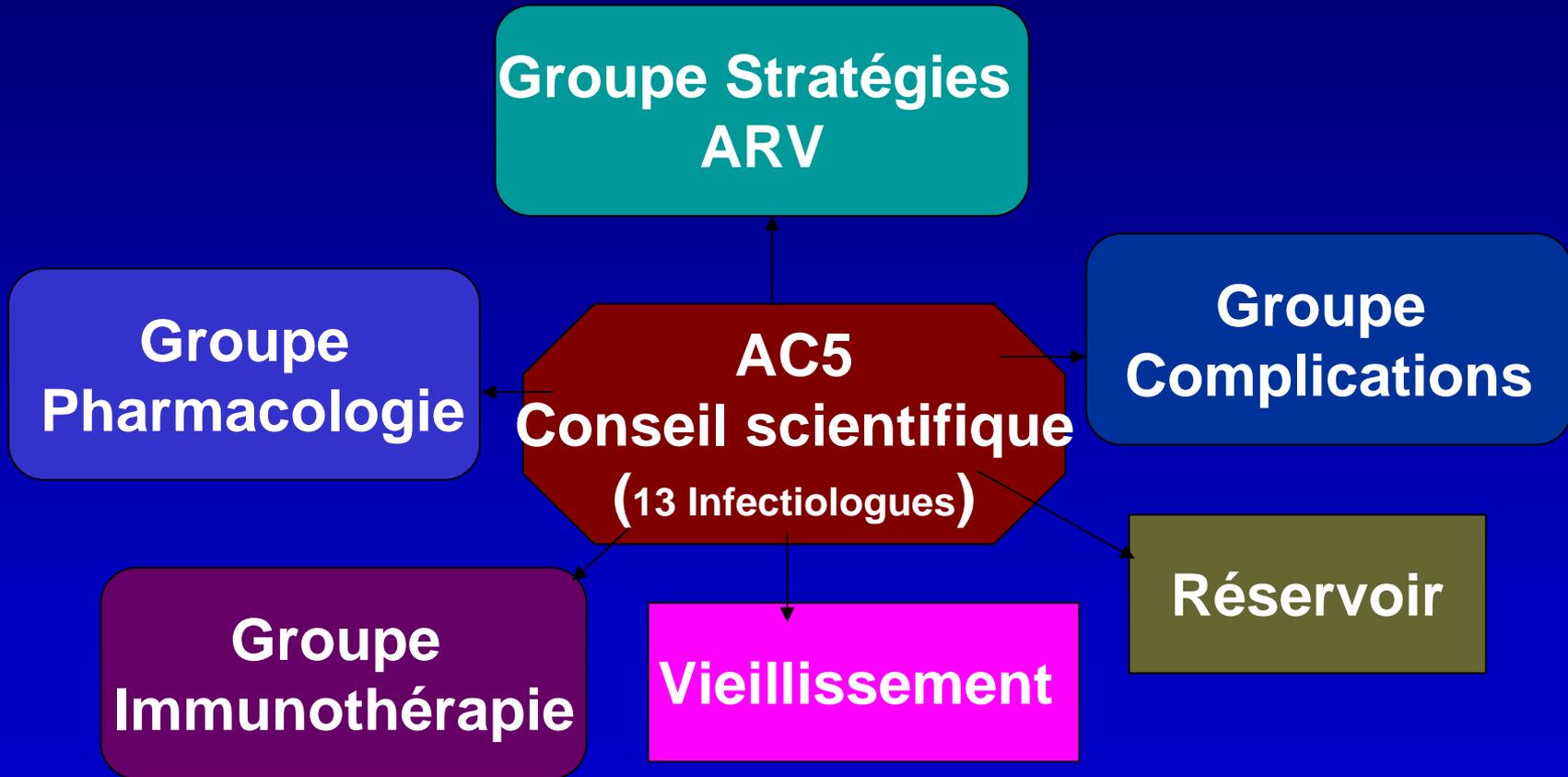
Y.Yazdanpanah  
Service Universitaire des Maladies  
Infectieuses et du Voyageur  
C.H.Tourcoing

# VIH: Organisation de la recherche

- L'ANRS: un moteur fondamental de la recherche
- VIH une thématique abordée par des facettes multiples
  - Recherche fondamentale
  - Recherche clinique
  - Recherche en PVD  $\Leftrightarrow$  Afrique/Asie
  - Recherche physiopathologie
  - Virologie clinique  $\Leftrightarrow$  Résistance et Réservoir
  - Sciences sociales
  - Vaccin

# Recherche clinique et VIH : Une organisation transversale déléguée aux acteurs cliniques

---



# Recherche clinique VIH

## ANRS

---

- **60 projets en cours,**
  - 20 essais cliniques,
  - 15 cohortes,
  - 20 études physiopathologiques
- **Nouvelles Thématiques**

**Vieillessement**

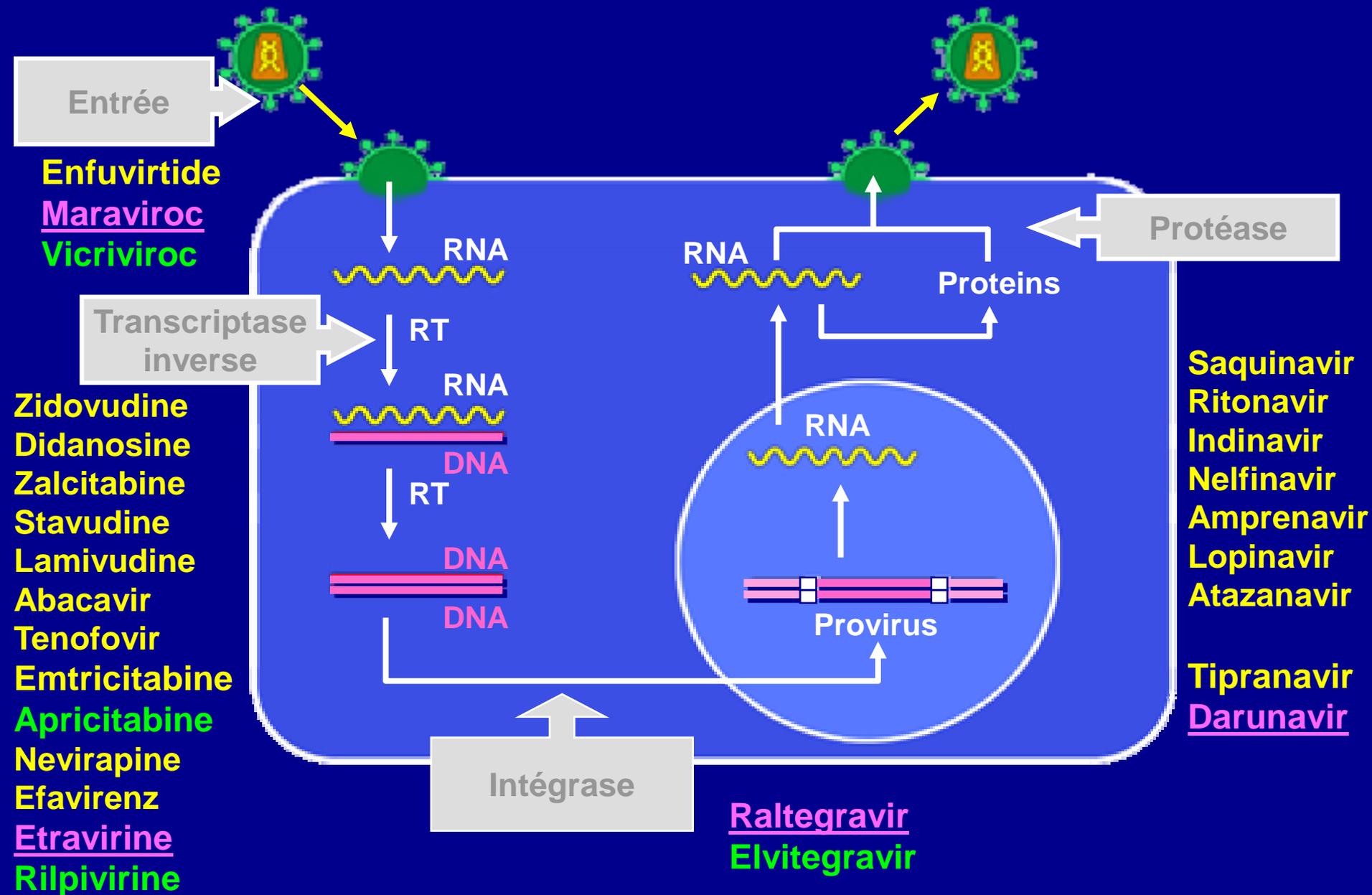
**Cancers**

**Femmes**

**Sciences de l'homme et de la société  
au sein des Essais Thérapeutiques**

**Nouvelles molécules**

# ARV disponibles en 2009



# Quelle place pour les nouvelles molécules, nouvelles classes d' ARV ?

---

- **Puissance antirétrovirale**

- naïfs
- virus résistants

- **Tolérance long terme**

- meilleure tolérance métaboliques
- autres toxicités moyen terme ?

- **Rapidité de réduction de la CV :**

- Est-ce que cela peut prédire évolution virologique plus favorable? Immuno?

- **Effet immunomodulateurs**

# Quelle place pour les nouvelles molécules, nouvelles classes d' ARV ?

---

- Patients en primo-infection
- Patients naïfs
- Patients en succès (gestion du succès)
- Patients en échec
  - Virologique : avec des virus résistants, multirésistants
  - Immunologiques

# Quelle place pour les nouvelles molécules, nouvelles classes d' ARV ?

---

- Patients en primo-infection
- Patients naïfs
- Patients en succès (gestion du succès)
- Patients en échec
  - Virologique : avec des virus résistants, multirésistants
  - Immunologiques

---

Patients en échec avec des virus  
multirésistants : TRIO ANRS 139

# Approche théorique de l'échec

---

- « La situation optimale est celle où l'on peut construire un schéma thérapeutique comportant deux ou, de préférence, trois médicaments actifs »

*Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, Rapport 2008*

- “The optimal choice for salvage therapy in HIV-infected patients implies the introduction of at least two, and preferably three, fully active drugs. »

\_\_<http://www.aidsinfo.nih.gov> Nov 2008

# Trio ANRS 139 : rationnel

---

L'arrivée simultanée de plusieurs molécules qui sont à une phase avancée de développement clinique :

- Raltegravir (MK-0518)
- Darunavir (TMC 114)
- Etravirine (TMC 125)

## Trio ANRS 139 : Objectif principal

---

- Etudier chez des patients infectés par le VIH-1, en échec virologique et multi-résistant, l'efficacité à 24 semaines d'une association de traitements antirétroviraux comprenant le raltegravir (MK-0518) + le darunavir (TMC 114) + l'étravirine (TMC 125).

# Trio ANRS 139 : Etude de Phase II non-comparative multicentrique

---

raltegravir + etravirine + darunavir/r

+/- NRTIs et/ou enfuvirtide

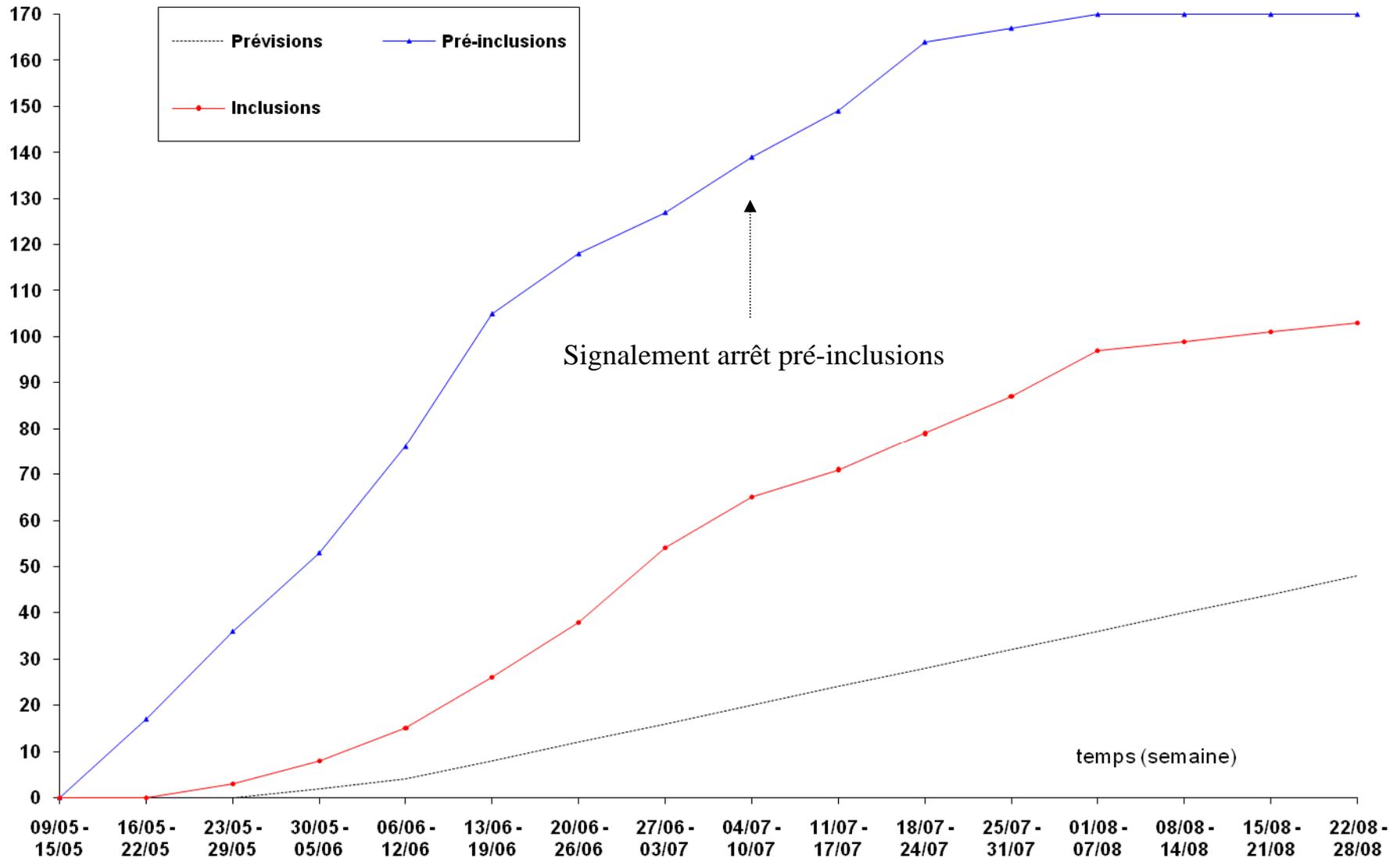


Critère de jugement : charge virale < 50 cp/ml à 24 semaines



Suivi en cours jusqu'à 96 semaines

# Courbe des inclusions



**170 patients screened**

**103 patients inclus**

**103 patients suivis  
jusqu'à 24 semaines**

**67 patients inéligibles**  
(72% génotypes,  
19% CV VIH < 1000/ml)

**3 arrêts**

- 2 arrêts de traitement
- 1 effet indésirable grade 4

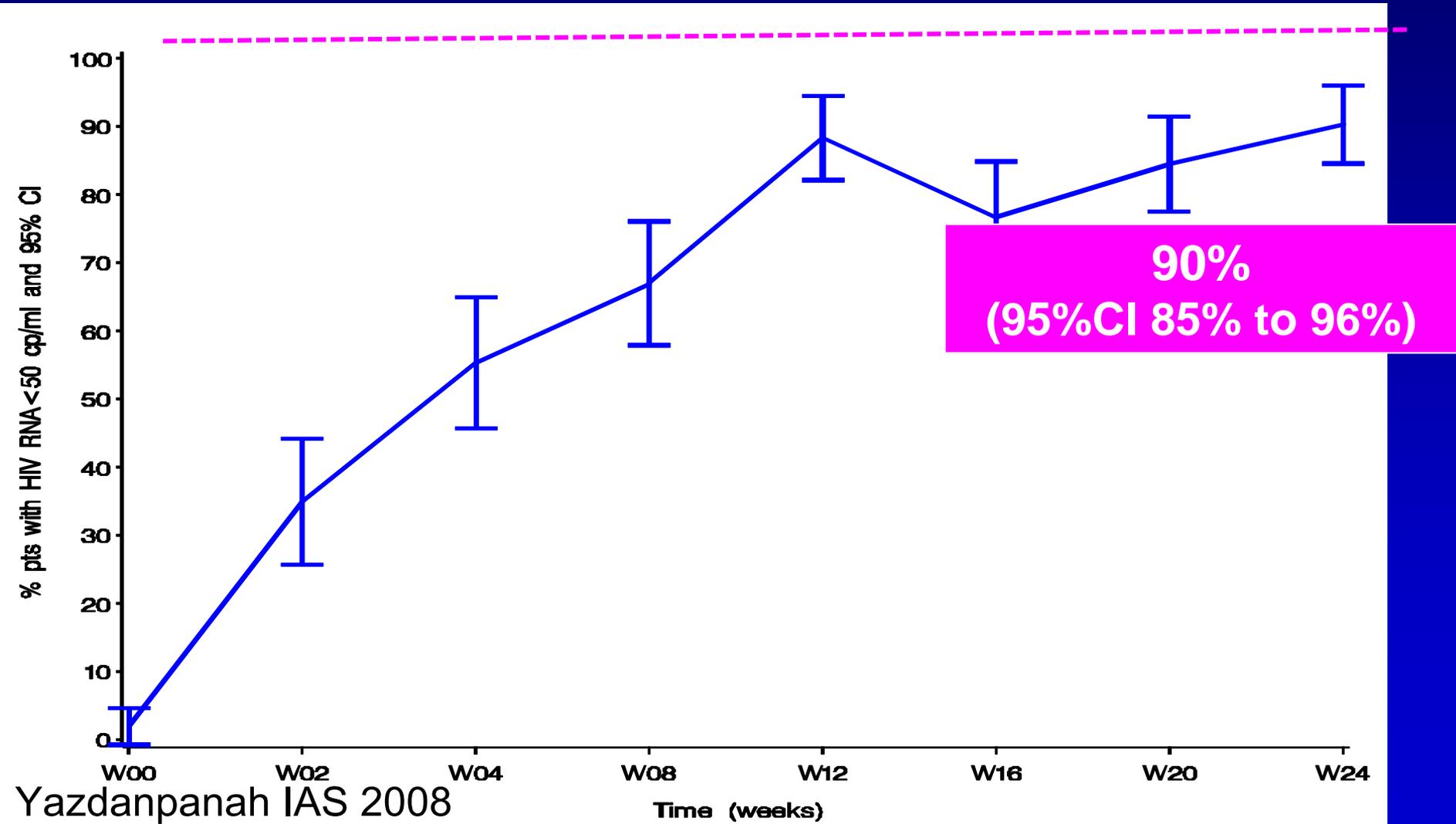
# Caractéristiques à l'inclusion (n = 103)

---

Age , médiane (IQR)	45	(41 – 52)
Homme, %	88	
CV VIH, copies/ml, médiane (IQR)	4.0	(3.6 – 4.6)
CD4 cell/mm <sup>3</sup> , médiane (IQR)	255	(132 – 350)
CD4 Nadir cell/mm <sup>3</sup> , médiane (IQR)	79	(25– 169)
ART nombre années avant l'inclusion, médiane (IQR)	13	(11 – 15)
No. Mutations à l'inclusion, médian (IQR)		
Major PI	4	(3 – 5)
NRTIs	5	(4 – 6)
NNRTIs	1	(0 – 2)
% patients avec 0 / 1 / 2 / 3 mutations		
DRV	4% / 31% / 30% / 35%	
ETR	34% / 31% / 31% / 3%	

---

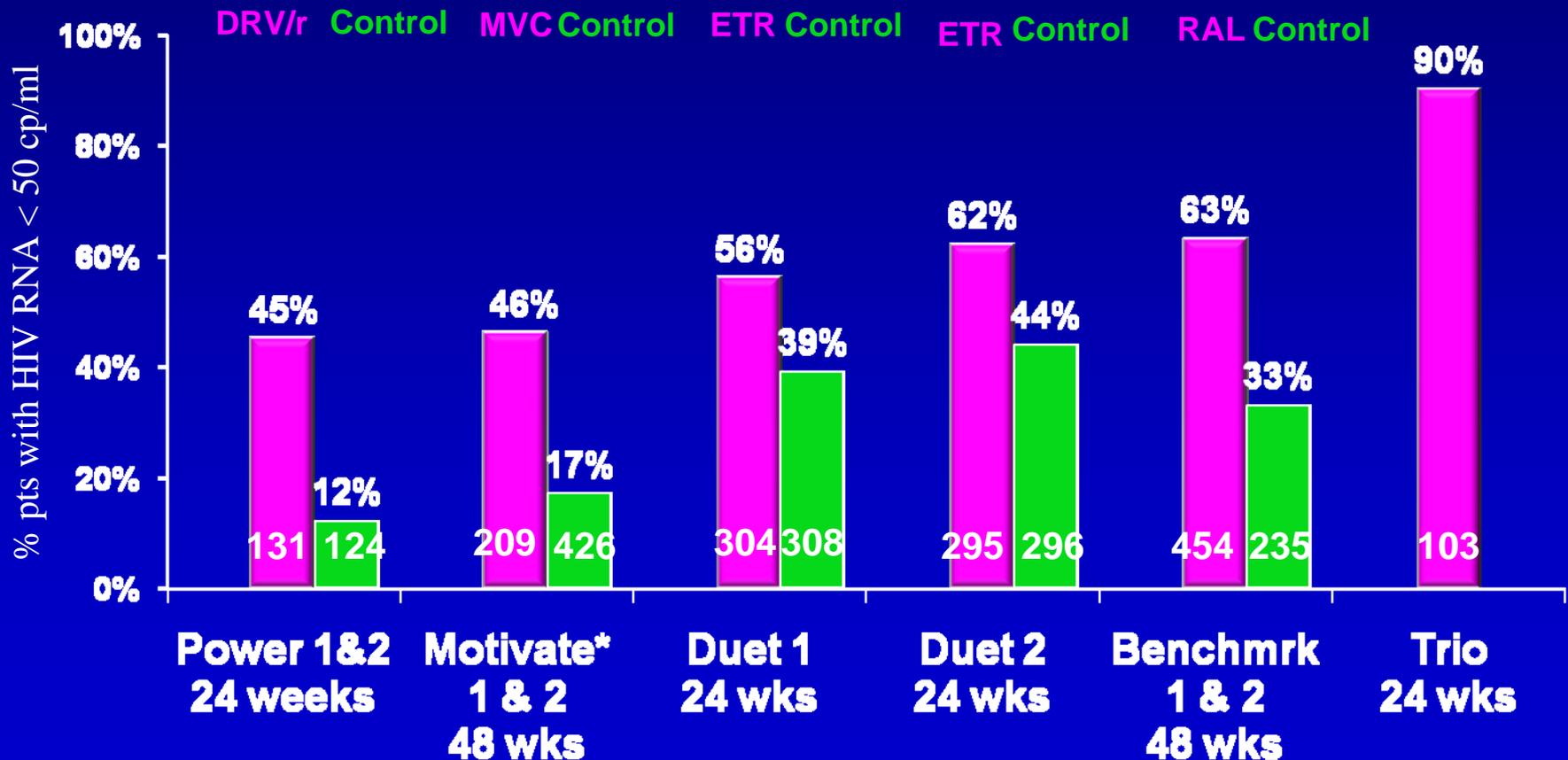
# Trio ANRS 139 : Proportion des patients avec une charge virale < 50 copies/ml à 24 semaines



# Essais cliniques récents dans le VIH

## CV < 50 copies/mL semaine 48 (ITT)

### Patients pré-traités



Lancet 2007, Lancet 2007, N Eng J Med 2008, N Engl J Med 2008

# Les questions ?

---

- Faut-il ou non maintenir les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ayant une activité résiduelle ?

# ANRS TRIO 139 : Traitement optimisé associé au raltegravir, etravirine et darunavir

---

	% patients
• Aucun	14%
• NRTIs	84%
• Enfuvirtide (10 /12 enfuvirtide naïve)	12%

## Genotypic Sensitivity score du Trt optimisé

• 0	20%
• 0.5	40%
• 1	23%
• > 1	17%

**Algorithme ANRS**

# The Optimized Treatment That Includes or Omits NRTIs Trial: ACTG

---

Drug: Enfuvirtide  
Drug: Raltegravir  
Drug: Darunavir  
Drug: Tipranavir  
Drug: Etravirine  
Drug: Maraviroc

3 ou 4  
molécules  
parmi les  
nouvelles  
molécules  
+ 2 NUC

3 ou 4  
molécules  
parmi les  
nouvelles  
molécules  
Sans NUC

Suivi en cours jusqu'à 96 semaines

---

Patients avec des virus  
multirésistants en succès (gestion  
de succès)

Easier-ANRS 138

---

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

N. De Castro, J. Braun, I. Charreau, G.  
Pialoux, C. Katlama, C. Delaugerre,  
J.P. Aboulker, J.M. Molina  
et l'équipe EASIER ANRS 138

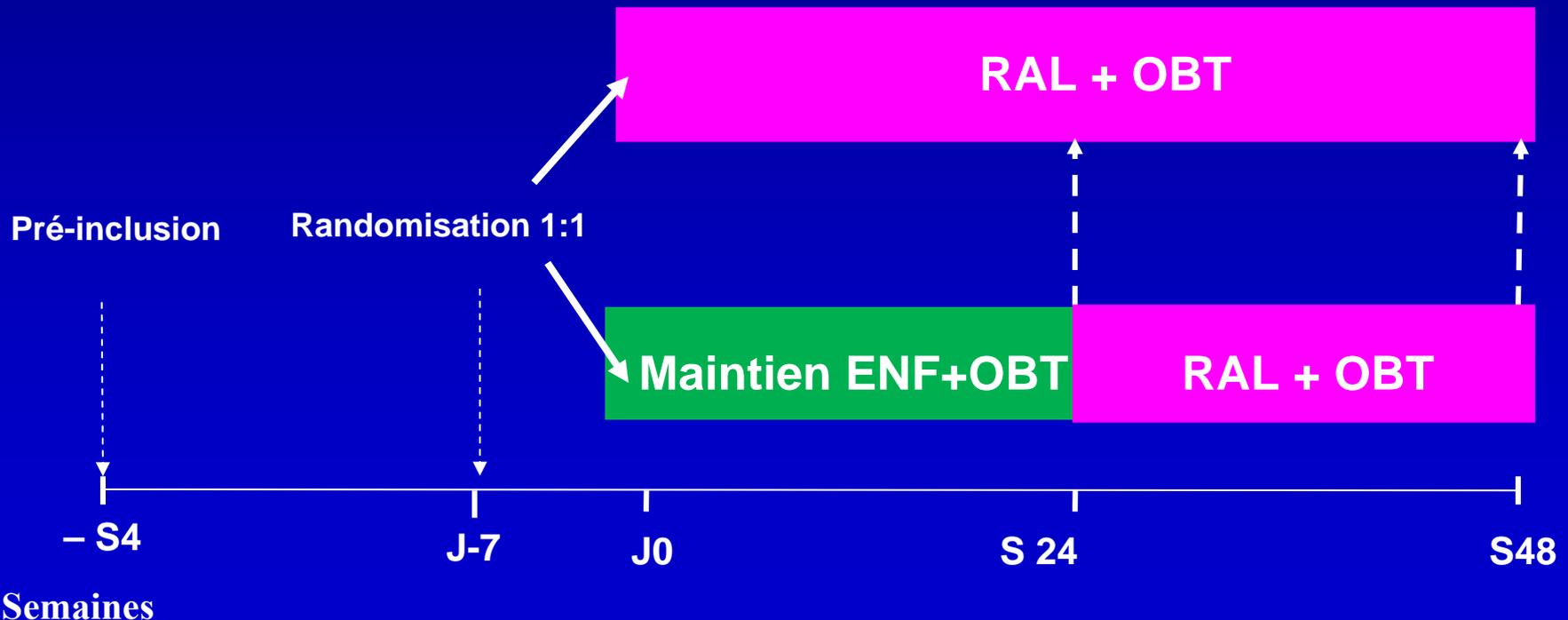
- 
- Efficacité virologique soutenue de l'utilisation d'enfuvirtide (ENF) chez des patients en multi-échec virologique (essais TORO I et II)<sup>1</sup>
  - $\geq 90\%$  de réactions au site d'injection : risque d'interruption du traitement
  - Interruption de l'ENF associé à échec virologique pour 60% des patients<sup>2</sup>
  - Intérêt potentiel du Raltegravir (essais phase I et II, Benchmrk 1 et 2)

1-Raffi *et al.* CID 2006;42:870-7

2- Bonjoch *et al.* AIDS. 2006 ;20:1896-8.

# Plan expérimental

Essai randomisé de non infériorité  
Multicentrique  
Sans insu sur les traitements



\*OBT = traitement optimisé

# Principaux critères d'inclusion

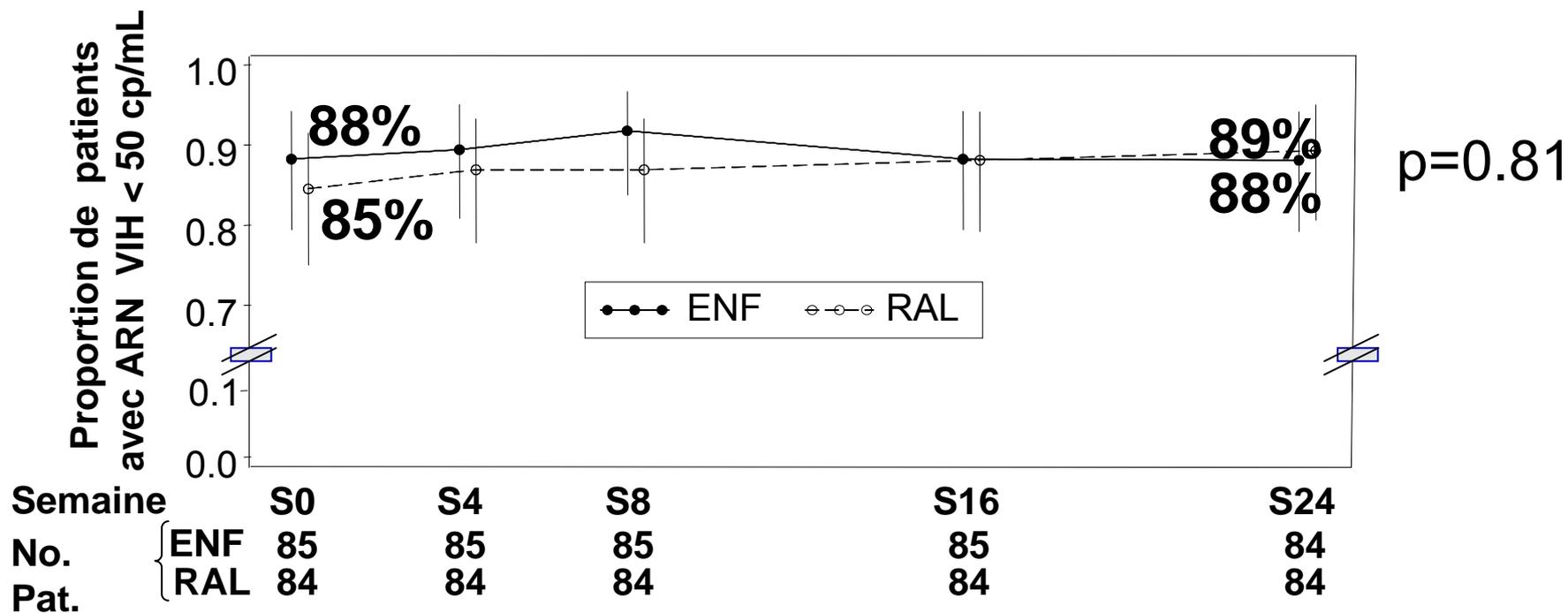
---

- Patient pré-traité (INTI, INNTI et IP) ou intolérant à l'une des classes
- Résistance à chacune des trois classes ( $\geq 1$  mutation de résistance) ou ATCD d'échec virologique documenté
- Traitement inchangé  $\geq 3$  mois avec enfuvirtide.
- ARN VIH-1 plasmatique  $< 400$  copies/ml  $\geq 3$  mois

# Caractéristiques des patients

	Bras ENF N=85	Bras RAL N=84
Age médian, années	48.4	47.6
[IQR]	[44.0; 54.3]	[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)
Taux de CD4 /mm <sup>3</sup> à l'inclusion, Médiane [IQR]	374 [277; 535]	410 [259; 505]
Nadir de CD4 /mm <sup>3</sup> , [IQR]	56 [15; 128]	39 [13; 108]
Charge virale <50 copies/mL no. (%)	75 (88)	71 (85)
Durée médiane ARV, années [IQR]	13.6 [11.7; 15.4]	13.7 [12.1; 15.0]
Durée médiane ENF, années [IQR]	2.2 [1.4 ; 3.4]	2.5 [1.6 ; 3.5]
Nombre médian de molécules OBT, no. [IQR]	5 [5; 6]	5 [5; 6]
(ENF inclus)		
Nombre ARV OBT, no. (%)		
≥1 INTIs	81(95)	79 (94)
≥1 INNTIs	5 (6)	8 (10)
≥ 1 IP/r	85 (100)	83 (99)
Darunavir	34 (40)	30 (36)
Tipranavir	29 (34)	37 (44)
autres IP	22 (26)	16 (19)

# Proportion de patients avec CV < 50 copies/mL J0-S24



## Dans l'essai Easier

---

- 1 seul patient n'était pas sous IP boosté
- 97% recevaient, en plus de l'ENF  $\geq 1$  une molécule active
- 61% recevaient, en plus de l'ENF  $\geq 2$  molécules actives
- Le seul échec virologique sous traitement avait GSS=0

# ANRS Trio & Easier

---

- Impact scientifique : exemples de la réactivité de la recherche française
- Construits et débutés avant la mise sur le marché des traitements (etravirine, raltegravir)
  - Exemple de partenariat avec l'industrie pharmaceutique
  - Exemple de partenariat avec les institutions (AFSSAPS)
  - Exemple de partenariat avec les associations de patients

# Remerciements

## Les patients et toute l'équipe Trio

### SCIENTIFIC COMMITTEE

Y. Yazdanpanah (Chair)  
 G. Chêne  
 D. Descamps  
 V. Dubar  
 C Fagard  
 C. Jacomet  
 C. Katlama  
 JM. Molina  
 C. Piketty  
 B. Roquebert  
 AM. Taburet

### DSMB

D. Costagliola  
 J. Caron  
 F. Berdougou  
 D. Rey  
 O. Patey

### Merck Sharpe & Dohme-Chibret (provided raltegravir)

A. Aslan  
 E. Dohin

### Tibotec, a division of Janssen Cilag (provided etravirine)

A. Cheret  
 MB. Hadacek

### CTU INSERM U897/ISPED

G. Chêne  
 C. Fagard  
 C. Jean-Marie  
 A. Beuscart  
 I. Tschöpe  
 C. Colin  
 M. Bertoncello  
 S. Martiren

### CLINICAL CENTERS

Saint-Louis, Paris (JM. Molina)  
 Pitié-Salpêtrière, Paris (C. Katlama)  
 Tenon, Paris (G. Pialoux)  
 Saint-Antoine, Paris (PM. Girard)  
 Saint-Louis, Paris (D. Sereni)  
 Tourcoing (Y. Yazdanpanah)  
 Bichat, Paris (P. Yeni)  
 HEGP, Paris (L. Weiss)  
 Nantes (F. Raffi)  
 Paul Brousse, Villejuif (D. Vittecoq)  
 Edouard Herriot, Lyon (F. Jeanblanc)  
 Necker, Paris (JP. Viard)  
 Marseille (I. Poizot-Martin)  
 Lariboisière, Paris (A. Rami)  
 Angers (JM. Chennebault)  
 Garches (P. De Truchis)  
 Saint-Louis, Paris (L. Gerard)  
 Bicêtre (C. Goujard)  
 Nice (J. Durant)  
 Corbeil-Essones (P. Chevojon)  
 Besançon (C. Drobacheff)  
 Antoine Bécère, Clamart (F. Boué)  
 Cochin, Paris (D. Salmon-Ceron)  
 Bordeaux (P. Morlat)

### ANRS

JF Delfraissy  
 MJ. Commoy  
 S. Couffin-Cadiergues  
 A. Bouxin-Metro  
 A. Diallo

Grenoble (P. Leclercq)  
 Saint-Louis, Paris (FJ. Timsit)  
 Saint-Denis (MA. Khuong-Josse)  
 Hôtel-Dieu, Lyon (C. Trepo)  
 Bordeaux (JM. Ragnaud)  
 Belfort (JP. Faller)  
 Nice (E. Rosenthal)  
 Toulouse (L. Cuzin)  
 Créteil (Y. Lévy)  
 Avicenne, Bobigny (M. Bentata)  
 Annecy (J. Gaillat)  
 La Roche/Yon (P. Perré)  
 Rennes (F. Souala)  
 Avignon (G. Pichancourt)  
 Mulhouse (G. Beck-Wirth)  
 Avicenne, Bobigny (S. Abgrall)  
 Pitié-Salpêtrière, Paris (A. Simon)  
 Bordeaux (M. Dupon)  
 Clermont-Ferrand (C. Jacomet)  
 Caen (R. Verdon)  
 Dijon (L. Piroth)  
 Hôtel-Dieu, Paris (A. Compagnucci)  
 Perpignan (H. Aumaitre)  
 Tours (F. Bastides)  
 Pontoise (L. Blum)

## ANRS Promoteur & Soutien Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret

### Investigateurs Coordonnateurs

- Nathalie de CASTRO
- Jean-Michel MOLINA

### Centre de méthodologie et de gestion

#### INSERM SC10

#### Attachés Recherche Clinique

- Ahlam BOUCHIBTI
- Romain CHRESTIA-BLANCHINE
- Astrid POLAERT
- Pascal RALAIMAZAVA,
- Assistante Recherche Clinique
- Véronique ELIETTE
- Valérie FOUBERT

#### Statisticienne

- Isabelle CHARREAU

#### Informaticienne

- Brigitte GUILLON

#### Assurance qualité

- Elisabeth MOREAU

#### Chef de Projet

- Joséphine BRAUN

#### Méthodologie

- Jean-Pierre ABOULKER

### Coordination

#### Pharmaceutique

- Isabelle MADELAINE-CHAMBRIN

#### Pharmacologique

- Anne-Marie TABURET

#### Virologique

- Constance DELAUGERRE - François SIMON

#### Immunologique

- Rémi CHEYNIER - Yves LEVY - Claire RABIAN

#### Qualité de Vie

- Bruno SPIRE

#### Pharmacogénétique

- Céline VERSTUYFT

### Comité indépendant de surveillance

- Président : Daniel Sereni
- Vincent Calvez
- Muriel Vray

### Conseil scientifique

#### Toute l'équipe d' EASIER

- |                        |                  |
|------------------------|------------------|
| • Christine KATLAMA    | Gilles PIALOUX   |
| • Yazdan YAZDANPANAHA  | Alexandre ASLAN  |
| • Marie-Josèphe COMMOY | Sandrine COUFFIN |

---

17h30 à 18h00

---

Auditorium Pasteur (Niveau 1)

**Hommage à Yves Mouton et à Henri Portier**