

SYNOPSIS

Evaluation de l'efficacité de la bithérapie étravirine + raltégravir en une prise par jour : recueil de données (étude ETRAL QD)

Investigateurs	Centre investigateur principal	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP (Pr Christine Kallama et Dr Romain Palich, Christine Blanc et Ludovic Lenclume)
	Centres associés	Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP (Pr Laurence Weiss) Hôpital Avicenne, AP-HP (Pr Olivier Bouchaud) Institut Pasteur de Paris (Dr Claudine Duvivier) CHU de Nantes (Pr François Raffi) CHU de Montpellier (Pr Jacques Reynes)
	Virologie	Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP (Dr Cathia Soulié)
	Pharmacologie	Hôpital Bichat, AP-HP (Dr Gilles Peytavin)
	Méthodologie	Institut d'épidémiologie et de santé publique Pierre Louis, UPMC, (Lambert Assoumou, Lydie Béniguel, Dominique Costagliola)

Version 3.1, datée du 11 mai 2017

Contexte Les combinaisons antirétrovirales (cART) actuelles, en France, permettent le contrôle virologique prolongé (maintien d'une charge virale plasmatique VIH [CVp] <50 cp/ml) dans plus de 95% des cas. L'évaluation de cART allégées (bithérapies) est une nécessité pour limiter l'exposition prolongée et cumulée aux antirétroviraux. Les stratégies antirétrovirales épargnant les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs de la protéase (IP) présentent un grand intérêt dans nos populations vieillissantes de patients séropositifs pour le VIH. En effet : i) l'éviction des IP est recommandée en cas de risque cardiovasculaire élevé, ii) le ritonavir, booster des IP, interagit avec de nombreuses comédications, iii) le ténofovir, INTI majoritairement utilisé, est associé à des toxicités rénale et osseuse, et iv) l'accumulation de mutations de résistance au cours de l'histoire thérapeutique impacte fortement les INTI, pouvant contre-indiquer leur utilisation en bithérapie. Dans ce contexte, la bithérapie étravirine (ETR) + raltégravir (RAL) a toute sa place. RAL est un inhibiteur de l'intégrase (INI) avec un profil d'interaction médicamenteuse neutre, conservant fréquemment une efficacité sur le VIH de patients prétraités (dernière classe d'antirétroviraux mise sur le marché). ETR est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) qui conserve également une efficacité sur le VIH de patients ayant accumulé des résistances aux autres INNTI de la classe. L'efficacité de cette bithérapie en deux prises par jour (étravirine 200 mg x2/jour + raltégravir 400 mg x2/jour) a été montrée dans l'essai ANRS ETRAL 153 : 164/165 patients (99%) étaient en succès virologique à S48 (abstract soumis, IAS 2017).

Rationnel de l'étude Les cART en une prise unique par jour (QD) améliorent le confort de vie et favorisent l'observance, en particulier chez les patients les plus âgés avec des troubles cognitifs débutant. La bithérapie ETR + RAL (ETRAL) QD doit être évaluée.

ETR est une molécule à demi-vie longue (30-40 heures) administrable en QD. L'étude SENSE a montré l'efficacité virologique d'ETR QD en association avec deux INTI⁽¹⁾, et plusieurs études ont montré une exposition plasmatique comparable pour ETR BID et ETR QD^(2,3).

La demi-vie de RAL est plus courte (9 heures), mais l'exposition plasmatique semble là encore comparable pour RAL BID et RAL QD (même AUC, pic plus important et résiduelle plus faible)^(4,5). L'essai de phase III QDMRK a par ailleurs montré la non-infériorité de l'efficacité virologique de RAL QD par rapport à RAL BID, en association à deux INTI, chez des patients avec une CVp préthérapeutique <100,000 cp/ml⁽⁶⁾. L'essai ODIS montrait également l'efficacité de RAL QD en association avec deux INTI (risque d'échec virologique majoré en cas de mutation de résistance préalable aux INTI)⁽⁷⁾. Le switch de

Méthodologie	Recueil de données multicentrique, à partir du dossier médical de patients traités par une bithérapie ETRAL QD, après au moins 96 semaines de succès virologique sous la bithérapie ETRAL BID.
Objectif principal de l'étude	Evaluer la capacité de la bithérapie ETRAL QD (étravirine 400 mg x1/jour + raltégravir 800 mg x1/jour) à maintenir le succès virologique (échec virologique défini par deux CVp consécutives >50 cp/ml sur 2-4 semaines) à S48, en switch, chez des patients infectés par le VIH, sous ETRAL BID (étravirine 200 mg x2/jour + raltégravir 400 mg x2/jour)
Objectifs secondaires de l'étude	Taux de succès de la bithérapie ETRAL QD (défini par l'absence d'échec virologique et l'absence d'interruption de la stratégie, toutes causes confondues) Profil de résistance en cas d'échec virologique Tolérance de la stratégie thérapeutique
Critère de jugement principal	Proportion de patients présentant une CVp <50 cp/ml à S48 (échec virologique défini par deux CVp consécutives >50 cp/ml sur 2-4 semaines)
Critères de jugement secondaires	Proportion de patients en succès thérapeutique à S48 (absence d'échec virologique et absence d'interruption de la stratégie, toutes causes confondues) Proportion d'acquisition de mutations de résistance en cas d'échec virologique Effets indésirables graves rapportés au cours de l'étude
Nombre de patients à inclure	Inclure 125 patients permettrait de prouver une efficacité virologique de la stratégie supérieure ou égale à 95%, avec une puissance de 80%, si le nombre d'échecs n'excède pas 6 patients. Cela permettrait par ailleurs de ne pas retenir l'efficacité de la stratégie, avec une probabilité de 95%, si son efficacité est inférieure à 90%.
Faisabilité	70 patients sont éligibles à La Pitié-Salpêtrière et 15-20 patients sont éligibles dans chacun des cinq centres associés. Au total, 145 patients sont donc éligibles pour le recueil de données.
Critères d'inclusion	Infection par le VIH-1 Traitement par ETRAL BID (étravirine 200 mg x2/jour + raltégravir 400 mg x2/jour) depuis au moins 96 semaines CVp <50 cp/ml le jour du switch pour ETRAL QD
Critères d'exclusion	Echec virologique sous ETRAL BID (deux CVp consécutives >50 cp/ml) Comédication contre-indiquée avec l'étravirine (liste en annexe) Grossesse en cours ou désir de grossesse
Schéma de l'étude	Voir page suivante
Recueil des données	Recueil des données à partir du dossier médical des patients répondant aux critères d'inclusion (switch pour la bithérapie ETRAL QD déjà effectué ou effectué avant fin décembre 2017). Données à renseigner à S0 (moment du switch : ETRAL BID vers ETRAL QD), à S4, à S12, S24 et S48 (fin du recueil), moments qui correspondent aux visites prévues pour les soins courants. Ce recueil de données ne présente pas de contrainte pour le patient, pas de visite supplémentaire, pas de prélèvement supplémentaire.
Considérations éthiques	Les données anonymisées, confidentielles, seront centralisées au niveau du centre investigateur principal (La Pitié-Salpêtrière) par le biais d'un e-CRF sécurisé. Chaque patient recevra une note d'information détaillée (donnée en annexe) et signera une fiche de « non opposition » (également donnée en annexe)
Calendrier du recueil des données par patient	S0 : CVp + numération CD4 (le jour du switch ou le mois précédant le switch) + raison ayant conduit à l'arrêt de la stratégie le cas échéant S4 : CVp + raison ayant conduit à l'arrêt de la stratégie le cas échéant S12 : CVp + raison ayant conduit à l'arrêt de la stratégie le cas échéant S24 : CVp + raison ayant conduit à l'arrêt de la stratégie le cas échéant S48 : CVp + numération CD4 + raison ayant conduit à l'arrêt de la stratégie le cas échéant