

## ANRS 130 Apollo

### Information destinée aux participants de la recherche

Etude de l'efficacité de l'intensification initiale par l'enfuvirtide d'une trithérapie de première ligne chez des patients infectés par le VIH-1 présentant une immunodépression sévère

En bref	<p><b>Investigateur Coordinateur :</b>  <b>Dr Véronique JOLY</b> Service des Maladies Infectieuses A, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri Huchard, 75877 PARIS Cedex 18, France</p> <p><b>Centre de Méthodologie et de Gestion :</b>  <b>Dr Linda Wittkop</b> INSERM U1219, 146 rue Léo Saignat - CS61292, 33076 Bordeaux cedex, France</p> <p>Dates de démarrage : 11/04/2006  Date de Fin de la recherche : 30/12/2009  Nombre de participants 220  Statut de la recherche : terminé  Pathologie : VIH  Promotion : Inserm - ANRS MIE</p>
Le projet	<p>Le but de ce projet est d'étudier si l'enfuvirtide (ENF) ajouté à une thérapie antirétrovirale combinée (cART) de base améliore la réponse du nombre de cellules CD4 à la semaine 24 chez des patients naïfs atteints d'une maladie VIH avancée. Il s'agit d'une étude randomisée, menée chez des patients naïfs infectés par le VIH-1, soit asymptomatiques avec un taux de CD4 &lt;100/mm(3), soit au stade B/C de la maladie avec un taux de CD4 &lt;200/mm(3).</p>
Références des Publications	<p>- Intensification of antiretroviral therapy through addition of enfuvirtide in naive HIV-1-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a randomized multicenter trial (ANRS 130 Apollo). Joly V, Fagard C, Grondin C, Descamps D, Yazdanpanah Y, Charpentier C, Colin de Verdier N, Tabuteau S, Raffi F, Cabie A, Chene G, Yeni P; S 130 Apollo Trial Group. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Feb;57(2):758-65. doi: 10.1128/AAC.01662-12. Epub 2012 Nov 19.</p> <p>- Role and evolution of viral tropism in patients with advanced HIV disease receiving intensified initial regimen in the ANRS 130 APOLLO trial. Charpentier C, Joly V, Larrouy L, Fagard C, Visseaux B, de Verdier NC, Raffi F, Yeni P, Descamps D; ANRS 130 APOLLO Trial Study Group. J Antimicrob Chemother. 2013 Mar;68(3):690-6. doi: 10.1093/jac/dks455. Epub 2012 Nov 14</p>
Type d'étude	<p>Essai comparatif phase III de supériorité, randomisé sans insu, multicentrique, national.</p>
Objectifs principaux	<p>L'objectif principal de l'essai est d'étudier l'efficacité immunologique à S24 d'une stratégie d'induction-maintenance utilisant l'intensification initiale d'une trithérapie antirétrovirale par l'enfuvirtide. L'efficacité de cette stratégie est évaluée chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs d'antirétroviraux et présentant une immunodépression sévère conduisant à un risque élevé de progression clinique de la maladie. Ces patients reçoivent une association d'antirétroviraux comprenant emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate, efavirenz ou lopinavir/ritonavir initialement intensifiée ou non par l'enfuvirtide.</p>

Objectifs secondaires	Les objectifs secondaires : Comparer entre les deux groupes (avec ou sans intensification par l'enfuvirtide) à S24 et S48 : la progression clinique de l'infection par le VIH-1 ; la fréquence de survenue d'un syndrome de restauration immunitaire ; la fréquence de survenue des événements indésirables liés ou non aux traitements de l'essai ; l'évolution des lymphocytes T CD4+ (CD4) et de l'ARN VIH-1 plasmatique ; les mutations de résistance (transcriptase inverse, protéase, enveloppe) apparaissant en cas d'échec virologique; les modifications des traitements de l'essai ; l'évolution de l'ADN proviral du VIH-1 ; l'évolution de l'ADN du virus de l'hépatite B entre S00 et S48 chez les patients porteurs de l'Ag Hbs ; l'observance et la qualité de vie.
-----------------------	--

## Sommaire

### A – Les résultats globaux de la recherche

#### Résumé-conclusions de la recherche

##### Résultats de l'évaluation de l'efficacité :

195 patients ont été randomisés dans l'essai ANRS 130 APOLLO (101 dans le groupe « intensification » et 94 dans le groupe « standard »). L'analyse a porté sur 194 patients participants [un patient du groupe « intensification » a été exclu de l'analyse car il n'avait pas de régime de sécurité sociale (critère réglementaire)].

La majorité des patients était de sexe masculin (78%), avait une moyenne d'âge de 44 ans et était à un stade avancé de la maladie (73% au stade C-SIDA ; immunodépression sévère avec une médiane des lymphocytes T CD4+ (CD4) à  $30/\text{mm}^3$  et une virémie VIH élevée (médiane de l'ARN VIH-1 plasmatique à  $5.4 \log_{10}$  copies/mL). 81% des patients ont reçu du lopinavir/ritonavir et 19% de l'efavirenz (médicament antirétroviral laissé au choix de l'investigateur). Un patient du groupe standard a été perdu de vue et 8 ont interrompu leur suivi dans l'essai (4 dans chaque groupe) dont 5 qui ont abandonné l'essai avant le début des traitements (semaine 0).

Pour 20 patients la stratégie thérapeutique a été modifiée ou interrompue : arrêt de l'enfuvirtide dans 15 cas (problème de tolérance ou de difficultés d'utilisation), autres antirétroviraux dans 5 cas (changement de médicament pour intolérance (1 cas), résistance primaire ou efficacité virologique insuffisante ayant conduit à un renforcement du traitement antirétroviral (4 cas)).

A la semaine 24, 34% des patients du groupe « intensification » et 38% de ceux du groupe « standard » avaient des CD4  $\geq 200/\text{mm}^3$  (critère principal,  $p=0.53$ ).

Les proportions de patients ayant un ARN VIH-1 plasmatique  $<50$  copies/mL étaient respectivement de 74% et 58% à la semaine 24 ( $p<0.02$ ). A la semaine 48, 79% des patients avaient une virémie  $<50$  copies/mL dans les deux groupes.

##### Résultats de l'évaluation de la sécurité :

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement clinique, au moins un événement de grade 3 ou 4, au moins un événement grave ou un événement lié au traitement antirétroviral était identique dans les deux groupes.

38 patients du groupe « intensification » ont rapporté des nodules ou réactions inflammatoires locales liés à l'enfuvirtide, la majorité étaient de grade 1 ou 2.

20% des patients du groupe « intensification » et 13% des patients du groupe « standard » ont présenté un événement clinique classant C (SIDA) pendant l'essai ( $p=0.17$ ) ; dans deux tiers des cas il s'agissait de nouvelles pathologies.

Quatre patients sont décédés (deux dans chaque groupe), dans 3 cas sur 4 il s'agissait d'infections bactériennes sévères.

Les événements liés à un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportés dans 15% des patients du groupe « intensification » et 21% des patients du groupe « standard » ( $p=0.26$ ), correspondant dans la majorité des cas à des infections mycobactériennes.

21% des patients de chaque groupe ont présenté un événement biologique de grades 3 ou 4. Sept de ces événements ont été considérés comme liés aux antirétroviraux et étaient considérés comme attendus (hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, ou protéinurie).

##### Conclusion :

L'ajout d'enfuvirtide à une trithérapie classique chez des patients présentant une immunodépression sévère et une réPLICATION virale VIH élevée, n'a pas induit de réponse immunitaire CD4 plus élevée à 48 semaines. Néanmoins, la baisse de la virémie a été plus rapide dans le groupe recevant un traitement intensifié. Les traitements ont été globalement bien tolérés avec des effets secondaires attendus et des arrêts de l'enfuvirtide le plus souvent dus à des difficultés d'utilisation de ce médicament.

#### Publications :

- Intensification of antiretroviral therapy through addition of enfuvirtide in naive HIV-1-infected patients with severe immunosuppression does not improve immunological response: results of a randomized multicenter trial (ANRS 130 Apollo). Joly V, Fagard C, Grondin C, Descamps D, Yazdanpanah Y, Charpentier C, Colin de Verdiere N, Tabuteau S, Raffi F, Cabie A, Chene G, Yeni P; S 130 Apollo Trial Group. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Feb;57(2):758-65. doi: 10.1128/AAC.01662-12. Epub 2012 Nov 19.
- Role and evolution of viral tropism in patients with advanced HIV disease receiving intensified initial regimen in the ANRS 130 APOLLO trial. Charpentier C, Joly V, Larrouy L, Fagard C, Visseaux B, de Verdière NC, Raffi F, Yeni P, Descamps D; ANRS 130 APOLLO Trial Study Group. J Antimicrob Chemother. 2013 Mar;68(3):690-6. doi: 10.1093/jac/dks455. Epub 2012 Nov 14

#### **B – Réutilisation secondaire des données et des échantillons**

Cette section concerne les participants ayant été inclus dans la recherche et ayant consenti à la réutilisation de leurs données et/ou de leurs échantillons. Via son site internet et le présent document, le promoteur de la recherche vous informe des projets liés à la réutilisation secondaire de vos données et/ou de vos échantillons.

**B1. Pour les projets non-initiés listés ci-dessous uniquement**, vous avez la possibilité de vous opposer à l'utilisation secondaire de vos échantillons et/ou données. Pour cela, vous devez écrire un e-mail à l'adresse suivante [dpo@inserm.fr](mailto:dpo@inserm.fr) en renseignant le nom de la recherche et le titre du projet pour lequel vous refusez la réutilisation de vos données et/ou échantillons dans la limite d'une semaine avant la date prévisionnelle de réalisation du projet. Si vous n'avez pas exercé votre droit d'opposition avant le démarrage du projet, sachez toutefois que les données et/ou échantillons traitées ne pourront pas être effacées dans la mesure où leur effacement risquerait de rendre impossible ou de compromettre la réalisation des objectifs de la recherche.

**Projet non-initié** : projet intitulé : « VIRIS : Infections cutanées virales au cours des IRIS (Immune Reconstitution Inflammation Syndrome) chez des patients infectés par le VIH après introduction de HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) : lien avec le profil cytokinique. » : vous pouvez vous y opposer avant le 01/09/2025.

Titre du projet	Infections cutanées virales au cours des IRIS (Immune Reconstitution Inflammation Syndrome) chez des patients infectés par le VIH après introduction de HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) : lien avec le profil cytokinique.
Résumé du projet	Ce projet de recherche s'intéresse à un phénomène appelé IRIS (syndrome de restauration immune), qui

	<p>survient chez certaines personnes atteintes du VIH après le début d'un traitement antirétroviral efficace (HAART). Ce syndrome se manifeste par une réaction inflammatoire excessive liée à la reprise du système immunitaire. Il touche surtout les patients dont le système immunitaire est très affaibli au moment de commencer le traitement.</p> <p>En particulier, ce projet se concentre sur les formes d'IRIS qui provoquent des infections cutanées d'origine virale, comme le zona, les verrues ou le Molluscum contagiosum, parfois aggravées ou déclenchées par le traitement. Le but est de mieux comprendre les mécanismes biologiques derrière ces réactions, notamment les cytokines, des substances produites par les cellules immunitaires.</p> <p>L'étude se base sur des données issues de l'essai clinique ANRS130 APOLLO réalisé entre 2006 et 2008, qui avait suivi 194 patients très immunodéprimés. Parmi eux, 35 avaient développé un IRIS. Le projet analysera les données cliniques et les prélèvements sanguins de ces patients pour comparer ceux ayant eu un IRIS à ceux qui n'en ont pas eu.</p> <p>L'objectif est d'identifier des facteurs prédictifs de l'IRIS (notamment le profil des cytokines), afin de mieux prévenir ou traiter ces réactions. Les résultats pourraient aussi être utiles pour d'autres maladies similaires, comme celles observées après des greffes ou dans certains effets secondaires médicamenteux.</p>
Date prévisionnelle du début de projet	Septembre 2025
Destinataires des données en France	Unité de Recherche Clinique Nord Secteur Ouest – Paris
Destinataire des données à l'étranger	NA
Identité et responsable du traitement	APHP
Transfert de données et/ou échantillons	Transfert de données et d'échantillons
Durée de conservation prévisionnelle des données et/ou échantillons pour ce projet ( <i>à compter de la date de démarrage du projet</i> )	5 ans
Catégorie de données	Données clinico-biologiques, données démographiques et épidémiologiques
Droits associés au traitement des données	Les informations concernant vos droits d'accès, opposition, rectification et limitation ainsi que votre droit à l'effacement sont définies dans la notice d'information de l'essai ANRS130 Apollo.