

## ANRS 017 "DELTA 1" (A) (essai terminé)

Essai randomisé en double aveugle pour évaluer l'efficacité et la tolérance des associations AZT + ddl et AZT + ddC, par rapport à la monothérapie par l'AZT, chez les malades infectés par le VIH n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. DELTA 1.

Pays organisateurs	France (ANRS), Grande-Bretagne et Irlande (MRC)	
Pays associés	Pays-Bas, Italie, Suisse, Allemagne, Australie et Nouvelle-Zélande	
Nombre de centres	60 en France	
Début des inclusions	Avril 1992	
Situation	<b>Essai terminé en juin 1998</b>	
Présidents du Comité de Coordination International	M. Séligmann (Hôpital Saint-Louis, Paris, France) et A. Breckenridge (Grande-Bretagne)	
Équipe de coordination	France	
Investigateur principal	P. Yéni (Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris)	
Virologue	F. Brun-Vézinet (Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris)	
Moniteur principal	G. Walckenaer (INSERM SC 10, Villejuif)	
Statisticiens	G. Chêne (INSERM U 330, Bordeaux), I. Charreau, V. Journot (INSERM SC 10, Villejuif)	
Représentants de l'industrie	A. Schwebig (BMS), M. Sorin (Roche), S. Kouzan (Wellcome), A. Fetter (Glaxo)	
Gestion de l'essai	J.-P. Aboulker (INSERM SC 10, Villejuif)	
Promoteur	ANRS	
Objectifs	Comparer les associations antirétrovirales AZT + ddl ou AZT + ddC à la monothérapie par l'AZT, du niveau de l'efficacité, de la tolérance et de l'émergence de souches résistantes chez des patients <b>non prétraités par l'AZT</b> .	
Phase	III	
Méthodologie	Essai international multicentrique, comparatif à trois bras, randomisé en double insu pour la comparaison des groupes (ddl + AZT versus AZT) d'une part et (ddC + AZT versus AZT) d'autre part.	
Durée de l'étude	<u>Inclusions</u> : 2 ans ; <u>suites</u> : jusqu'au 31 décembre 1995.	
Sujets à inclure	Séropositifs pour le VIH, asymptomatiques (moins de 350 CD4/mm <sup>3</sup> ) ou symptomatiques (plus de 50 CD4), sans traitement antirétroviral préalable.	
Critères d'évaluation	<b>Principal</b> : aggravation clinique de l'infection par le VIH. Effet secondaire nécessitant l'arrêt définitif d'un traitement. <b>Secondaire</b> : autres critères cliniques, critères biologiques, virologiques, autres effets secondaires.	
Sujets inclus/nbre espéré	2191/2250 dont 1227/1180 en France, (N.B. : Delta1 + Delta 2 = 3418/3450).	
Traitements	a - AZT (200 mg x 3/jour) + <b>placebo de ddl</b> (x 2/jour) ou <b>placebo de ddC</b> (x 3/jour) ; b - AZT (200 mg x 3/jour) + <b>ddl</b> (200 mg x 2/jour) ; c - AZT (200 mg x 3/jour) + <b>ddC</b> (0,75 mg x 3/jour) ; d - AZT(200 mg x 3/jour) + <b>3TC</b> (150mg x 2/jour) depuis février 1995. <i>Depuis octobre 1995, l'insu est levé et les patients qui le souhaitent peuvent être randomisés par une 2<sup>ème</sup> fois entre les combinaisons AZT + ddl, AZT + ddC et AZT + 3TC.</i>	
Dernière version du protocole	Février 1992. Amendements n°3, avril 1994 ; n°4 (+3TC), février 1995.	
Analyse intermédiaire	Juillet 1994.	
Pour information	P. Yéni Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard 46, rue Henri Huchard 75877 Paris cedex 18 Tél. : 01 40 25 70 03 Fax : 01 40 25 88 45	J.-P. Aboulker INSERM SC 10 16, avenue Paul Vaillant Couturier 94807 Villejuif Tél. : 01 45 59 51 62 Fax : 01 45 59 51 80

### Résultats de l'analyse intermédiaire (données recueillies au 31 mai 1995) :

Dans l'essai Delta 1, 60% des patients étaient asymptomatiques à l'entrée et 12% étaient atteints de sida ; le nombre moyen de CD4 était de 212/mm<sup>3</sup>. 703 patients ont reçu l'AZT en monothérapie, 720 l'association AZT + ddl et 708 l'association AZT + ddC. Dans l'essai Delta 2, 50% des patients étaient asymptomatiques et 17% étaient atteints de sida ; la moyenne des CD4 était de 189 /mm<sup>3</sup>. 355 patients ont poursuivi l'AZT en monothérapie, 362 ont reçu l'association AZT + ddl et 366 l'association AZT + ddC. La durée moyenne de suivi était de 26 mois à l'arrêt de l'essai Delta.

Au vu des résultats de l'analyse des données recueillies jusqu'au 31 mai 1995 qui ont fait apparaître d'importantes différences d'efficacité dans Delta 1, mais pas de différence nette de toxicité entre les traitements du protocole, le Comité de coordination international de l'essai a fait siennes les recommandations du Comité indépendant et a préconisé l'arrêt de l'ensemble du protocole le 25 septembre 1995.

Les principaux résultats cliniques préliminaires révèlent que **dans l'essai Delta 1**, la mortalité des patients traités par l'AZT donné en association est réduite de 38% par rapport à celle des patients traités par l'AZT en monothérapie. Ces résultats sont statistiquement très significatifs. Il n'a pas été observé de différence notable de mortalité entre les patients traités par l'une ou l'autre des deux associations. Parmi les patients qui n'avaient pas de sida à l'inclusion, la fréquence d'une progression (soit vers le sida, soit vers la mort) est aussi nettement plus faible chez ceux qui ont reçu une association que chez ceux qui ont été traités par l'AZT seul. L'association AZT + ddl semble statistiquement supérieure, sur ce critère, à l'association AZT + ddC.

Dans l'essai Delta 2, il n'a pas été observé de différence pour la survie ou la progression vers le sida ou la mort, entre les trois groupes thérapeutiques, sur la base des ces données préliminaires.

Sur le plan de la toxicité, la tolérance aux trois traitements a été globalement satisfaisante, et il n'a pas été observé de différence d'ensemble entre les groupes thérapeutiques dans les deux essais. Cependant, nausées et vomissements étaient plus fréquents avec la ddl (ou le placebo de ddl), alors que la neuropathie périphérique et les aphtes buccaux étaient plus fréquents avec la ddC. Les malades sous ddl ont plus souvent prématurément interrompu leur traitement que ceux sous ddC. **Suite : ANRS 017(B).**