

ANRS 107 PUZZLE-2 (ESSAI TERMINE)

Essai thérapeutique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association de ténofovir disoproxil fumarate (DF) et d'atazanavir (BMS 232632) pharmacologiquement potentialisé par du ritonavir, pendant 6 mois, chez des patients infectés par le VIH en échecs virologiques multiples

Durée des inclusions	25/03/02 - 04/07/02	
Équipe de coordination	C. Piketty (Hôpital européen Georges Pompidou, Paris)	
Investigateur coordonnateur	V. Calvez (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris),	
Coordinateurs virologiques	F. Clavel (Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris)	
Coordinateur pharmacologique	A.M. Taburet (Hôpital du Kremlin-Bicêtre)	
Coordinateur méthodologique	J.P. Aboulker (Inserm SC 10, Villejuif)	
Chef de projet	L. Gérard (Inserm SC 10, Villejuif)	
Promoteur	ANRS	
Objectif	Principal : évaluer la réponse virologique, immunologique et clinique de la multithérapie comprenant 2 nouveaux médicaments à 6 mois. Secondaires : évaluer à 2 semaines : l'efficacité virologique et la tolérance de l'atazanavir/ritonavir ; à 6 mois : la tolérance clinique et biologique, l'apparition des résistances génotypiques et phénotypiques au cours du traitement, les caractéristiques prédictives de la réponse virologique aux traitements de l'essai, les paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir/ritonavir avant et après association avec ténofovir DF, les paramètres lipidiques.	
Méthodologie	Essai multicentrique (8 centres), de phase IIB, randomisé, sans insu sur les traitements : 1^e période : pharmacocinétique et ARN VIH (S0 à S2) <u>groupe 1</u> poursuite ARV en cours <u>groupe 2</u> arrêt IP introduction atazanavir/ritonavir poursuite INRT en cours 2^e période : efficacité et tolérance (S2 à S26) <u>groupe 1</u> ténofovir DF introduction atazanavir/ritonavir INRT meilleur choix <u>groupe 2</u> ténofovir DF poursuite atazanavir/ritonavir INRT meilleur choix	
Durée de l'étude	Inclusions : 3 mois ; participation d'un patient : 30 semaines + 6 mois + 48 semaines.	
Sujets à inclure	Patients en échec virologique ≥ 2 IP et 1 NNRTI, ARN VIH-1 plasmatique $\geq 10\ 000$ copies/ml, traitement antirétroviral en cours non modifié depuis 1 mois.	
Critères d'évaluation	Principal : mesure de la charge virale, nombre absolu et % des CD4 et événements cliniques VIH. Secondaires : étude des résistances aux médicaments de l'essai, événements indésirables cliniques et biologiques, observance, paramètres pharmacocinétiques.	
Sujets inclus/nbre espéré	53/50	
Traitement	Atazanavir (300 mg/j), ritonavir (100 mg/j) et ténofovir (DF) (300 mg/j) en 1 prise le matin.	
Dernière version du protocole	14/01/02. Amendement N°1 extension 6 mois. N°2 dépistage toxicité rénale. N°3. N°4 extension de 12 mois.	
Pour information	C. Piketty Hôpital européen Georges Pompidou Service d'immunologie clinique 20 rue Leblanc 75015 Paris Tél. : 01 56 09 27 01 Fax : 01 56 09 20 95 christophe.piketty@egp.ap-hop-paris.fr	J.P. Aboulker Inserm SC10 16, av. Paul Vaillant Couturier 94807 Villejuif cedex Tél. : 01 45 59 51 07 Fax : 01 45 59 51 80 jp.aboulker@vjf.inserm.fr

Publications : Piketty C, Gérard L, Chazallon C, Calvez V, Clavel F, Taburet AM, Girard PM, Aboulker JP; ANRS 107 Puzzle 2 Study Group. *Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures.* *AIDS* 2004 Jul 2; 18(10):1469-71. Marcelin AG, Chazallon C, Gérard L, Saïdi Y, Aboulker JP, Girard PM, Calvez V, Piketty C. *External validation of atazanavir/ritonavir genotypic score in HIV-1 protease inhibitor-experienced patients.* *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 May;42(1):127-8. Piketty C, Gérard L, Chazallon C, Marcelin AG, Clavel F, Taburet AM, Calvez V, Madeline-Chambrin I, Molina JM, Aboulker JP, Girard PM; Agence Nationale de Recherche sur le SIDA 107-Puzzle 2 Study Group. *Salvage therapy with atazanavir/ritonavir combined to tenofovir in HIV-infected patients with multiple treatment failures: randomized ANRS 107 trial.* *Antivir Ther* 2006; 11(2):213-21. Panhard X, Taburet AM, Piketty C, Mentré F. *Impact of modelling intra-subject variability on tests based on non-linear mixed-effects models in cross-over pharmacokinetic trials with application to the interaction of tenofovir on atazanavir in HIV patients.* *Stat Med.* 2007 Mar 15;26(6):1268-84. Gérard L, Chazallon C, Taburet AM, Girard PM, Aboulker JP, Piketty C. *Renal function in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir disoproxil fumarate associated with atazanavir/ritonavir.* *Antivir Ther.* 2007;12(1):31-9. **Congrés** : Barrail A., Cosson C., Mentré F., Piketty C., Taburet A-M. Polymorphisms of Orosomucoid in HIV-1 Infected Patients Treated by Ritonavir Boosted Atazanavir (Puzzle 2 - ANRS 107 Trial). CROI 2007 Los Angeles.

Effect of Orosomucoid and Alanine Aminotransferase on the Population Pharmacokinetics of Ritonavir Boosted Atazanavir in Highly Pretreated HIV Infected Patients (ANRS 107). Poster EACS 2007. Barrail A., en attente de la liste des auteurs.