

## ANRS 017 "DELTA 2" (B) (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 ayant reçu l'AZT pendant au moins 3 mois. DELTA 2.

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	Essai terminé en juin 1998	
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	
Objectif	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>ayant reçu au moins 3 mois d'AZT</b> .	
Phase	III	
Méthodologie	Essai international et multicentrique, comparatif à trois bras et randomisé en double insu pour la comparaison des groupes (ddl + AZT versus AZT) d'une part et (ddC + AZT versus AZT) d'autre part chez des patients ayant reçu au moins 3 mois d'AZT.	
Durée de l'étude	<u>Inclusions</u> : 2 ans ; <u>suivi</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), tolérant 600 mg/jour d'AZT depuis au moins 3 mois.	
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	1117/1200, 182/200 en France, (N.B. : Delta1 + Delta 2 = 3418/3450).	
Traitement	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) + 3TC (150mg x 2/jour) depuis février 1995. <i>Depuis octobre 1995, l'insu est levé et les patients qui le souhaitent peuvent être randomisés 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 (suite)** : une option thérapeutique AZT + 3 TC a été introduite dans l'essai Delta il y a quelques mois, qui fournira des informations sur l'activité et la toxicité relative de cette association par rapport aux 2 autres chez les malades déjà traités. Ces résultats sont provisoires et seront complétés, en premier lieu, par les données recueillies entre le 31 mai 1995 et le 25 septembre 1995 pour l'analyse définitive et, en second lieu, par les données biologiques qui ne sont pas encore disponibles : données immunologiques sur les lymphocytes CD4 et leur évolution, données virologiques, en particulier sur la charge virale et les résistances, qui permettront probablement des comparaisons intéressantes avec les données cliniques et devraient être disponibles au premier trimestre 1996.

**En conclusion** : 1) chez les patients ayant les caractéristiques d'inclusion dans Delta (symptomatiques ou moins de 350 CD4/mm<sup>3</sup>), l'AZT ne devrait plus être prescrite en première intention, sous la forme d'une monothérapie. En effet au vu des résultats préliminaires, les associations AZT + ddl et AZT + ddC se montrent supérieures à la monothérapie par l'AZT chez les malades vierges de tout traitement antérieur par l'AZT. Par contre, chez les malades préalablement traités par l'AZT, on n'observe pas de bénéfice des associations AZT + ddl et AZT + ddC, par rapport à la monothérapie par l'AZT.

2) Les résultats préliminaires du protocole Delta ne donnent pas d'indication quant à l'intérêt d'un traitement précoce par rapport à un traitement tardif.

3) L'analyse des résultats de l'essai Delta 1 montre que la supériorité des associations ne pouvait être établie avant un délai d'un an et demi à deux ans de traitement. Ceci démontre que les essais thérapeutiques basés sur des critères cliniques doivent être poursuivis assez longtemps avant d'être analysés malgré les difficultés rencontrées, en particulier le pourcentage élevé d'interruptions prématurées de traitement.

Des informations complémentaires sur l'intérêt de l'association AZT + 3TC par rapport aux associations AZT + ddI et AZT + ddC devraient pouvoir être fournies ultérieurement, par l'amendement récent du protocole Delta. Là encore, la recherche de corrélations fiables entre modifications de charges virales et évolutions cliniques sera importante.

Résultats présentés lors d'une Conférence de Presse à l'ANRS par M. Séligmann, J.-P. Aboulker et P.Yéni le 25 septembre 1995.

Suite à la communication des résultats préliminaires de l'essai Delta et de l'essai américain ACTG 175, le ministère de la Santé a annoncé le mardi 10 octobre 1995 dans un communiqué qu'il "prenait dès à présent toutes les dispositions nécessaires pour que les prescriptions de bi-thérapie dans les hôpitaux soient honorées". DELTA COORDINATING COMMITTEE : ABER V., ABOULKER J.P., BABIKER A.G., *et al.* Delta : a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals : *The Lancet*, 1996, 348 : 283-291.

BRUN-VEZINET F., BOUCHER C., LOVEDAY C., DESCAMPS D., FAUVEAU V., IZOPET J., JEFFRIES D., KAYE S., KRZYANOWSKI C., NUNN A., SCHUURMAN R., SEIGNEURIN J.M., TAMALET C., TEDDER R., WEBER J., WEVERLING G.J., the National Virology Groups and the Delta Virology Working Group and Coordinating Committee : HIV-1 viral load, phenotype, and resistance in a subset of drug-naive participants from the Delta trial. *Lancet*, 1997, 350 : 983-990.

CHARREAU I., CHEMLAL K., YENI P., DORMONT J., SELIGMANN M., ABOULKER J.P. : Reduced risk of progression to HIV encephalopathy with ddI or ddC in combination to AZT compared to AZT alone. 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 1-5, 1998, Chicago IL. Abstract 458.

ABGRALL S., CHARREAU I., BLOCH J., JOLY V., REYNES J., YENI P., ABOULKER J.P. : Risk factors for esophageal candidiasis in HIV infection. 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 1-5, 1998, Chicago IL. Abstract 492.

YENI P., ABOULKER J.P., HALLEY A., NUNN A., BRUN-VEZINET F., GAZZARD B., DARBYSHIRE J.H. : A randomized study comparing treatment with AZT plus 3TC, ddI or ddC in 254 nucleoside experienced HIV-infected patients. 5<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 1-5, 1998, Chicago IL. Abstract 660.

DELTA COORDINATING COMMITTEE AND VIROLOGY GROUP. An evaluation of HIV RNA and CD4 cell count as surrogates for clinical outcome. *AIDS*, 1999 (sous presse).