

ANRS 162 4D

Essai clinique évaluant la capacité à maintenir le succès virologique d'une stratégie de prise de traitement antirétroviral 4 jours consécutifs sur 7 en relais d'une stratégie à 7 jours sur 7 chez des patients infectés par le VIH-1 ayant une charge virale VIH-1 indétectable depuis au moins 12 mois

Promoteur	Inserm-ANRS
Nombre de centres	17
Début des inclusions	3 ^{ème} trimestre 2014
Equipe de coordination	
Investigateur coordonnateur	C. Perronne (Hôpital Raymond Poincaré, Garches)
Virologie-Immunologie	D. Mathez (Hôpital Raymond Poincaré, Garches)
Pharmacologie	J-C. Alvarez et E Abe (Hôpital Raymond Poincaré, Garches)
Méthodologie, statistique	D. Costagliola (CMG de l'Inserm UMR S 1136, Paris)
Monitoring	R. Landman (IMEA Consulting S.A.S., hôpital Bichat, Paris)
Chef de projet	K. Amat et A. Benalycherif (IMEA Consulting S.A.S., hôpital Bichat, Paris)
Objectifs	<p><i>Principal</i> : Cet essai a pour objectif principal d'évaluer à 48 semaines, la capacité à maintenir le succès thérapeutique, d'une stratégie d'un traitement antirétroviral 4 jours consécutifs sur 7 jours, chez des patients infectés par le VIH-1 ayant une charge virale indétectable depuis au moins 12 mois, en traitement de suite d'un même traitement pris depuis au moins 4 mois. Le succès thérapeutique est défini par l'absence d'échec virologique (survenue de deux valeurs successives de charge virale > 50 copies/mL dans un délai de 2 à 4 semaines d'intervalle), et l'absence d'arrêt de la stratégie thérapeutique (interruption ou modification de la stratégie 4 jours sur 7 sur une durée supérieure à 30 jours)</p> <p><i>Secondaires</i> : Evaluation du succès virologique à S48 ; Evaluation du délai d'apparition d'un échec virologique ; Evaluation du nombre de blips; Evaluation du nombre de charges virales faibles (comprises entre 20 et 50 copies/mL) ; Evaluation des charges virales avec ou sans signal détectable lorsque celles-ci ne sont pas quantifiables ; Etude du profil des mutations de résistance apparues au cours de l'essai en cas d'échec virologique ; Etude de l'évolution des lymphocytes CD4 et CD8, du rapport CD4/CD8 de J0 à S48 ; Etude de l'évolution de l'ADN VIH dans les PBMC ; Etude des événements cliniques liés au VIH selon la classification CDC ; Etude de l'incidence des effets indésirables cliniques et biologiques ; Etude des arrêts de la stratégie de l'essai (interruption ou modification de la stratégie 4 jours sur 7 pour une durée supérieure à 30 jours) et le délai de cet arrêt ; Etude de l'évolution de la fonction rénale, de la fonction hépatique, et des paramètres glucido-lipidiques de J0 à S48 ; Etude de l'évolution des marqueurs d'activation immunitaire et d'inflammation ; Etude des dosages pharmacologiques résiduels du 3^{ème} agent antirétroviral (inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) ; Etude de la qualité de vie des participants et de l'observance des participants.</p>
Méthodologie	Essai ouvert, multicentrique national, prospectif, non randomisé.
Durée de l'essai	Inclusions : 12 mois – Suivi par patient : 51 semaines. Sous étude « évaluation de l'observance par MEMS » : 30 patients.
Sujets à inclure	Patient(e) ayant une infection par le VIH-1 documentée, quel que soit le sous-type ; Age supérieur ou égal à 18 ans ; Charge virale VIH-1 plasmatique inférieure ou égale à 50 copies/mL depuis au moins 12 mois sur tous les prélèvements (au minimum 3 prélèvements, incluant celui de la pré-inclusion, doivent avoir été réalisés sur les 12 derniers mois) ; Lymphocytes CD4 > 250/mm ³ , depuis au moins 6 mois ; Patient(e) recevant depuis au moins 4 mois un même traitement antirétroviral associant 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec, soit 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit 1 inhibiteur de protéase boosté par du ritonavir (IP/r). La liste des antirétroviraux acceptés est restrictive : pour les INTI : ténofovir, emtricitabine, abacavir, lamivudine, pour les IP/r : lopinavir/r, darunavir/r ou atazanavir/r, pour les INNTI : efavirenz, rilpivirine ou etravirine ; Trithérapie antirétrovirale exclusive (pas de quadrithérapie antirétrovirale) ; Au moins un génotype (séquence d'acides aminés de la transcriptase inverse et/ou de la protéase selon les molécules en cours) doit être disponible dans l'historique du patient; le virus doit être sensible à toutes les molécules antirétrovirales en cours, sur tous les génotypes disponibles ; Test de grossesse négatif pour la femme en âge de procréer et utilisation d'une contraception mécanique lors des rapports sexuels.
Critères d'évaluation	<p><i>Principal</i> : Le critère de jugement principal est le succès thérapeutique jusqu'à la 48^{ème} semaine. Le succès thérapeutique est défini par l'absence d'échec virologique, et l'absence d'arrêt de la stratégie thérapeutique de l'essai. L'échec virologique est défini par une charge virale > 50 copies/mL confirmée par une seconde mesure faite dans un délai de 2 à 4 semaines. La stratégie thérapeutique de l'essai est le traitement antirétroviral intermittent pris 4 jours consécutifs fixes par semaine. L'arrêt de la stratégie de l'essai est défini par toute interruption ou modification de la stratégie 4 jours sur 7 pour une durée supérieure à 30 jours.</p> <p><i>Secondaires</i> : Etude de la proportion de participants en succès virologique jusqu'à S48 ; Etude du délai de survenue de l'échec virologique ; Evaluation du pourcentage de participants présentant un "blip" (charge virale supérieure à 50 copies/mL avec un contrôle réalisé entre 2 à 4 semaines plus tard inférieure ou égale à 50 copies/mL) ; Evaluation du pourcentage de participants présentant une charge virale faible (charge virale comprise entre 20 et 50 copies/mL) ; Evaluation des charges virales avec ou sans signal détectable lorsque celles-ci ne sont pas quantifiables ; Etude du profil des mutations de résistance apparues en cours d'essai ; Etude de l'évolution des lymphocytes CD4 et CD8, et du rapport CD4/CD8 de J0 à S48 ; Etude de l'évolution de l'ADN VIH dans les PBMC de J0 à S48 ; Etude des événements cliniques liés au VIH selon la classification CDC, et évaluation des EIG ; Etude de l'incidence des effets indésirables cliniques et biologiques ; Etude de la proportion des participants arrêtant la stratégie thérapeutique de l'essai (interruption ou modification de la stratégie 4 jours sur 7 sur une durée supérieure à 30 jours) et le délai de cet arrêt, Etude de l'évolution de la fonction rénale, de la</p>

fonction hépatique, et du métabolisme glucido-lipidique de J0 à S48 ; Etude de l'évolution des marqueurs d'activation immunitaire et d'inflammation ; Etude des concentrations plasmatiques des antirétroviraux en résiduel (3^{ème} agent) ; Etude de la qualité de vie et de l'observance aux traitements antirétroviraux (questionnaires, carnet d'auto-surveillance, dosages plasmatiques, sous-étude « évaluation de l'observance par MEMS ».

Sujets inclus / espérés
Traitement

100/100 et pour la sous – étude : 29/30.

Une association de 2 INTI associés à 1 INNTI ou 1 IP/r, à choisir entre : *INTI* = ténofovir, emtricitabine, abacavir, lamivudine, *INNTI* = efavirenz, rilpivirine ou étravirine, *IP boostée* = lopinavir/r, darunavir/r, atazanavir/r.

Dernière version du protocole
Pour information

version 1.0 du 28/01/2014.

Christian Perronne

Département de médecine aiguë spécialisée

Hôpitaux Universitaires Paris Ile de France Ouest

Hôpital Paymond Poincaré-104 Bd Raymond Poincaré

92380 Garches

Tél. : 01 47 10 77 58

Fax : 01 47 10 77 67

c.perrone@rpc.aphp.fr

Dominique Costagliola

Unité 1136 Inserm, Faculté de Médecine

Université Pierre et Marie Curie

56 Bd Vincent Auriol, BP 335

75625 Paris cedex 13

Tél. : 01 42 16 42 82

Fax : 01 42 16 42 61

dominique.costagliola@upmc.fr