

## Résumé du rapport final

RRF  
280806

1	<b>Promoteur</b> Institut national de la santé et de la recherche médicale - Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS)	
2	<b>Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux)</b> inhibiteur de protéase boosté <b>REYATAZ<sup>®</sup></b> ( <b>atazanavir/ritonavir</b> ) ou KALETRA <sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) ou INVIRASE <sup>®</sup> (saquinavir/ritonavir) ou TELZIR <sup>®</sup> (fosamprenavir/ritonavir) ET bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse <b>KIVEXA<sup>®</sup></b> ( <b>abacavir+lamivudine</b> ) ou TRUVADA <sup>®</sup> ( <b>tenofovir+emtricitabine</b> ) ou COMBIVIR <sup>®</sup> (zidovudine+lamivudine)	
3	<b>Dénomination de la (des) substance(s) active(s)</b> <b>atazanavir/ritonavir</b> ou lopinavir/ritonavir ou saquinavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir ET <b>abacavir+lamivudine</b> ou <b>tenofovir+emtricitabine</b> ou zidovudine+lamivudine	
4	<b>Titre complet de la recherche</b> Essai pilote multicentrique évaluant la capacité d'une stratégie de traitement antirétroviral intermittent à maintenir une stabilité immunologique chez des patients infectés par le VIH-1, jamais traités et ayant un nombre de lymphocytes CD4 $\geq$ 500 par mm <sup>3</sup>	
5	<b>Investigateur(s):</b> Pr Lionel Piroth (investigateur coordonnateur) 22 investigateurs principaux des centres participants (liste complète disponible dans l'article princeps publié)	
6	<b>Lieux de recherche et centres</b> 22 centres investigateurs déclarés	
7	<b>Publications</b> Lionel Piroth, Laetitia Moinot, Patrick Yeni, Véronique Avettand-Fénoel, Jacques Reynes, Pierre-Marie Girard, Bruno Marchou, Aurore Georget, Christine Rouzioux, Brigitte Autran, Laurence Duvillard, Geneviève Chêne, Catherine Fagard, ANRS 141 TIPI trial Study Group Immunity, inflammation and reservoir in patients on intermittent antiretroviral therapy at early stage of HIV infection (ANRS 141 TIPI Trial) J Antimicrob Chemother 2016 Feb;71(2) 490-6	
8	<b>Durée de la recherche</b>	<b>9. Phase d'expérimentation clinique II</b>
8 1	- date de la première inclusion 04/06/2009	
8 2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche 23/03/2012 - date de fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche pour le recueil après M24 14/04/2015	
10	<b>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche</b> <u>Objectif principal</u> évaluer à 24 mois la capacité d'un traitement antirétroviral intermittent à maintenir une stabilité immunologique chez des patients infectés par le VIH-1 jamais traités et ayant un nombre initial de lymphocytes CD4 supérieur ou égal à 500 par mm <sup>3</sup> <u>Objectifs secondaires</u> Le premier objectif secondaire est d'étudier à M12 et M24 la survenue d'événements SIDA et non SIDA sévères (cancers non liés au VIH, événements cardiovasculaires, rénaux, hépatiques, infectieux), sous la stratégie de l'essai Les autres objectifs secondaires sont de décrire - la fréquence de survenue des événements indésirables liés ou non à la pathologie, aux traitements ou à la stratégie de l'essai, quel que soit leur grade - le respect de la stratégie de traitement antirétroviral précoce et intermittent - les mutations de résistance aux antirétroviraux - l'évolution de l'ARN et de l'ADN VIH-1 - l'évolution des lymphocytes CD4 et CD8 - l'évolution des paramètres de l'inflammation (fibrinogène, D-dimères et CRP ultra-sensible) et les interactions entre marqueurs d'inflammation, marqueurs d'activation et marqueurs d'activation immunitaire - l'observance et la qualité de vie <u>Objectifs de la sous-étude immunologique</u> L'objectif de la sous-étude immunologique est de décrire les conséquences de la stratégie de traitement antirétroviral intermittent précoce sur le système immunitaire en évaluant - la qualité de la reconstitution immunitaire sur l'état de différenciation et d'activation des populations lymphocytaires (études phénotypiques) et sur le maintien des fonctions des lymphocytes T CD4 contre les antigènes d'agents infectieux opportunistes et de l'environnement (Tests de prolifération et ELISPOT) ; - l'induction et/ou le maintien ou la disparition des lymphocytes T CD4 et CD8 anti-VIH par comparaison avec les cellules T anti-EBV	

11	<p><b>Méthodologie de la recherche</b></p> <p>Il s'agit d'un essai pilote de phase II (de type preuve de concept), non comparatif, prospectif, multicentrique, national, qui évalue le concept d'interruption programmée de traitement chez des patients mis sous traitement antirétroviral à un stade précoce de l'infection par le VIH</p>
12	<p><b>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche</b></p>
12.1	<p>- nombre de personnes prévues il était prévu d'inclure 39 participants dans l'essai principal et 15 dans la sous-étude immunologique Au final, le recrutement dans l'essai a été augmenté à 45 participants, de manière à atteindre les 15 participants attendus dans la sous-étude immunologique</p>
12.2	<p>- nombre de personnes analysées 44 participants dans l'essai principal et 16 dans la sous-étude immunologique</p>
13	<p><b>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion</b></p> <p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o âge supérieur ou égal à 18 ans</li> <li>o infection à VIH-1, confirmée en ELISA et Western-Blot</li> <li>o absence de traitement antirétroviral antérieur ou de traitement par interleukine-2</li> <li>o nombre de lymphocytes CD4 <math>\geq 500/\text{mm}^3</math></li> <li>o absence d'infection opportuniste active</li> <li>o consentement libre, éclairé et écrit, signé par le patient et l'investigateur (au plus tard le jour de la pré-inclusion et avant tout examen nécessité par l'essai)</li> <li>o sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale</li> </ul> <p><u>Critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o femmes en âge de procréer sans contraception</li> <li>o femmes enceintes ou allaitant</li> <li>o femmes avec projet de grossesse à court terme</li> <li>o infection par le VIH-2 (isolée ou associée au VIH-1)</li> <li>o primo-infection récente (Western Blot VIH incomplet)</li> <li>o présence de mutations de résistance à l'un des traitements proposés dans l'essai sur le test génotypique réalisé à la pré inclusion</li> <li>o tout traitement antirétroviral antérieur quelle que soit sa durée</li> <li>o antigénémie HBs positive</li> <li>o hépatite chronique C si un traitement de l'hépatite C est prévu pendant la durée de l'essai</li> <li>o splénectomie</li> <li>o antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance coronarienne</li> <li>o antécédent connu de lymphocytes CD4 <math>&lt; 400/\text{mm}^3</math></li> <li>o lymphocytes CD4 inférieurs à 15%</li> <li>o thrombopénie <math>&lt; 100\ 000/\text{mm}^3</math></li> <li>o hémoglobine <math>&lt; 8\ \text{g/dl}</math>, polynucléaires neutrophiles <math>&lt; 750/\text{mm}^3</math>, clairance de la créatinine <math>&lt; 50\ \text{ml/mn}</math>, ASAT ou ALAT ou bilirubine supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale</li> <li>o mauvaise observance du traitement ou de la stratégie</li> <li>o personnes placées sous sauvegarde de justice</li> </ul> <p><u>Critères d'inclusion dans la sous-étude immunologique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o respect des critères d'inclusion et des critères de non-inclusion dans l'essai TIPI</li> <li>o patient suivi dans un centre d'Ile de France ayant accepté de participer à la sous-étude</li> <li>o consentement de participation à la sous-étude immunologique libre, éclairé et écrit, signé par le patient et l'investigateur (au plus tard le jour de la pré-inclusion et avant tout examen nécessité par la sous-étude)</li> </ul>



**Analyses statistiques**

On peut considérer, au vu des données disponibles dans la littérature, que la plupart des patients inclus auront à l'inclusion un taux de CD4 entre 500 et 700/mm<sup>3</sup>. En l'absence de traitement antirétroviral précoce, et compte tenu d'une pente de décroissance médiane des CD4 de 60 à 80 par mm<sup>3</sup> par an chez les sujets à un stade précoce de l'infection par le VIH (Hanson et al 1995, Egger et al 1997, Piroth et al 2004), on peut estimer que 30% des patients au plus ayant un taux initial de CD4  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> auront à 2 ans un taux de CD4 supérieur ou égal au taux initial, et que 50% au plus auront un taux supérieur ou égal à 500/mm<sup>3</sup>. En cas de traitement antirétroviral, on peut considérer que 75% des patients avec traitement antirétroviral intermittent vont atteindre une indétectabilité virologique à 6 mois de traitement. On considère que ces patients atteignant une indétectabilité virologique à la fin de chaque période de 6 mois de traitement maintiendront leur nombre de CD4 durant la durée de l'essai, mais que 10% des patients interrompront la stratégie de traitement intermittent. Le taux de succès souhaitable est donc estimé à 70% et le taux jugé inacceptable à 50%.

Dans cette situation, avec un effectif de 39 patients (en tenant compte d'une proportion de patients perdus de vue pouvant atteindre 5%), on pourra conclure au risque  $\alpha=5\%$  (test unilatéral) avec une puissance de 80%, que le taux de succès est supérieur à 50% si le nombre d'échecs n'excède pas 14. Si on observe 15 échecs ou plus, on considère que la stratégie ne permet pas d'obtenir une stabilité immunologique chez les patients traités précocement par un traitement intermittent. Parmi ces 39 patients, nous estimons à 15 le nombre de patients qui seront suivis dans les centres d'Ile de France qui pourront être inclus dans la sous-étude immunologique.

L'analyse principale du critère de jugement principal est effectuée en intention de traiter modifiée, c'est à dire que tous les patients ayant reçu au moins un traitement préconisé dans le cadre de l'essai sont inclus dans l'analyse et toutes leurs données sont utilisées quels que soient leurs changements de traitement au cours de l'essai. Pour l'analyse principale, seules sont considérées comme un échec les données de CD4 manquantes à M21 et à M24. Si la valeur de CD4 est manquante à S00, seule la valeur de CD4 à S-4 est prise en compte comme valeur de CD4 de base.

Secondairement, une analyse ne conservant que les données recueillies lorsque les patients ont strictement suivi la stratégie de l'essai est effectuée. On considère que la stratégie de l'essai n'est pas respectée dans les cas suivants

- traitement par des antirétroviraux non autorisés dans le cadre du protocole,
- traitement par un schéma thérapeutique antirétroviral autre qu'une association « un inhibiteur de protéase « boosté » par ritonavir + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse » pendant plus de 30 jours,
- prolongation du traitement antirétroviral lors des phases « sans traitement » de plus de 30 jours par phase,
- passage à un traitement antirétroviral continu,
- interruption du traitement antirétroviral lors des phases « avec traitement » de plus de 30 jours par phase,
- arrêt de tout traitement antirétroviral.

L'analyse des critères de jugement secondaires immunologiques est effectuée chez les patients ayant des valeurs disponibles à M0 et M24.

Les analyses sont réalisées avec le logiciel SAS® version n°9 1 3

**Résumé – conclusions de la recherche**

Entre mai 2009 et juin 2010, 67 participants ont été pré-inclus dans 18 centres français, et 45 participants ont été inclus (Figure 1)

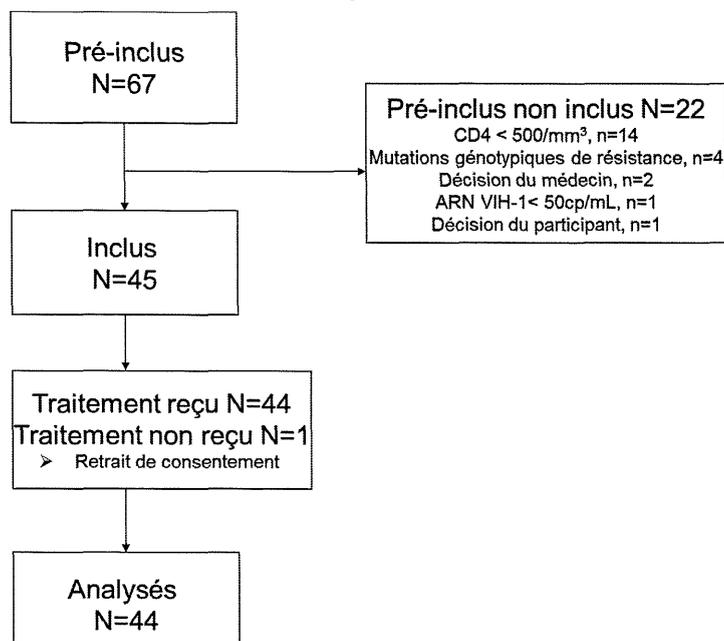
Un participant n'a pas débuté le traitement de l'essai et a été exclu de l'analyse sur décision du Conseil Scientifique de l'essai. Quarante-quatre participants ont donc été pris en compte dans l'analyse statistique

Le traitement initié était atazanavir/ritonavir associé à tenofovir+emtricitabine chez 34 participants (77%), atazanavir/ritonavir associé à abacavir+lamivudine chez 9 participants (21%), et lopinavir/ritonavir associé à tenofovir+emtricitabine chez un participant (2%)

Treize participants (29%) n'ont pas respecté la stratégie de l'essai. Deux ont reçu un traitement antirétroviral interdit dans le cadre du protocole (darunavir) et cinq participants ont arrêté définitivement le traitement ARV, trois pour raisons personnelles et deux pour effets indésirables (toxidermie de grade 3, et asthénie-insomnie de grade 3 et troubles digestifs). Six participants n'ont pas arrêté les traitements ARV après les 6 mois de phase sous traitement, deux pour raisons personnelles, trois pour événements cliniques (hépatite C aigue, lymphome de Burkitt, asthénie de grade 3 et arthralgie), et un pour risque élevé de transmission du VIH.

Sept de ces 13 participants ont arrêté prématurément le suivi de l'essai. Un participant est décédé à M11 suite à un choc septique après traitement par chimiothérapie d'un lymphome de Burkitt diagnostiqué à M10 (CD4=493/mm<sup>3</sup>).

Figure 1 – Profil de l'essai ANRS 141 TIPI

**A l'inclusion**

La majorité des participants était de sexe masculin (93%) et l'âge médian était de 41 ans. Le délai de diagnostic du VIH jusqu'à la pré-inclusion était de 1,4 ans en médiane, et tous les participants étaient asymptomatiques (stade A de la classification de l'infection à VIH).

La médiane de la charge virale du VIH-1 était de 4,4 log<sub>10</sub> copies/mL. La médiane de CD4 était de 622 cellules/mm<sup>3</sup> (31%), la médiane du nadir de CD4 était de 552/mm<sup>3</sup> et la médiane de CD8 était de 1094/mm<sup>3</sup> (49%).

19 1 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité

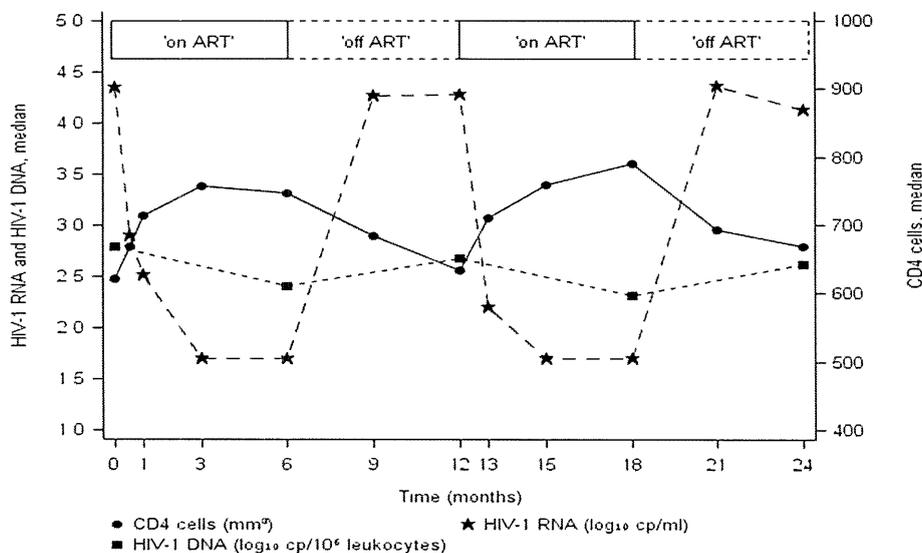
Au bout de deux ans, 24 participants (55%, IC 95% 40% à 69%) avaient une moyenne des valeurs de lymphocytes CD4 à M21 et M24 (médiane 676/mm<sup>3</sup>, IQR 590-821) supérieure ou égale à la moyenne des valeurs de CD4 mesurées à la pré-inclusion et à M0 (médiane 596/mm<sup>3</sup>, IQR 556-635), sans avoir présenté un taux de CD4<400/mm<sup>3</sup>. Les principales raisons d'échec étaient une moyenne des valeurs finales inférieure à la moyenne des deux valeurs initiales, avec une différence de -35 cellules en médiane (IQR -107 à -20) chez 11 participants, une valeur de CD4 inférieure à 400/mm<sup>3</sup> au cours du suivi chez deux participants et des valeurs manquantes à M21 et M24 chez sept participants. Chez les 20 participants en échec, la médiane des valeurs de CD4 initiales (moyenne des valeurs à S-4 et M0) était de 602/mm<sup>3</sup> (IQR 542-726) et la médiane des valeurs de CD4 finales (moyenne des valeurs à M24 et M21) était de 601/mm<sup>3</sup> (IQR 580-656).

La différence entre les valeurs de CD4 finales et initiales était de +62/mm<sup>3</sup> en médiane globalement et de +48/mm<sup>3</sup> chez les 37 participants ayant respecté la stratégie de l'essai.

Parmi les participants ayant respecté la stratégie de l'essai, 20 participants (65%, IC 95% 48% à 81%) avaient une moyenne des valeurs de lymphocytes CD4 à M21 et M24 (médiane 667/mm<sup>3</sup>, IQR 590-768) supérieure ou égale à la moyenne des deux valeurs initiales pendant les périodes sans traitement. La médiane d'ADN VIH-1 était de 2,8 log<sub>10</sub> cp/million de leucocytes (IQR 2,4, 3,3) à M0 et de 2,6 log<sub>10</sub> cp/million de leucocytes (IQR 2,3, 2,9) à M24. La différence entre M0 et M24 était en médiane de -0,11 log<sub>10</sub> cp/million de leucocytes. Le ratio CD4/CD8 est resté stable en médiane, de 0,6 (IQR 0,4-0,9) à M0 à 0,7 (IQR 0,5-0,9) à M24.

L'évolution des lymphocytes CD4+, de la charge virale VIH-1 et ADN VIH-1 est présentée figure 2. Tous les participants ayant respecté la stratégie de l'essai, excepté trois participants, ont présenté des valeurs ARN VIH-1 < 50 copies/mL après chaque période de 6 mois sous traitement. Globalement, les valeurs médianes d'ARN VIH-1 montrent un retour aux valeurs initiales pendant les périodes sans traitement. La médiane d'ADN VIH-1 était de 2,8 log<sub>10</sub> cp/million de leucocytes (IQR 2,4, 3,3) à M0 et de 2,6 log<sub>10</sub> cp/million de leucocytes (IQR 2,3, 2,9) à M24. La différence entre M0 et M24 était en médiane de -0,11 log<sub>10</sub> cp/million de leucocytes. Le ratio CD4/CD8 est resté stable en médiane, de 0,6 (IQR 0,4-0,9) à M0 à 0,7 (IQR 0,5-0,9) à M24.

Figure 2 – Evolution des lymphocytes CD4+, de l'ARN VIH-1 et de l'ADN VIH-1 dans l'essai ANRS 141 TIPI



19 2

Des mutations génotypiques de résistance ont été détectées chez 3 participants mais n'ont pas eu de conséquence sur la stratégie de traitement pour les participants concernés.

Les marqueurs de l'inflammation et les marqueurs d'activation endothéliale n'ont pas varié significativement au cours de l'essai.

Parmi les participants à la sous-étude immunologique, une diminution globale des cellules CD4 naives a été observée (n=13). Le nombre médian de cellules CD4+ naives était de 263/mm<sup>3</sup> (IQR 191, 324) à M0 et de 189/mm<sup>3</sup> (IQR 142, 229) à M24. La différence entre M0 et M24 était en médiane de -90 cellules/mm<sup>3</sup>. Les cellules CD4 mémoires ont augmenté entre M0 et M24 de 47/mm<sup>3</sup> (9%) à 87/mm<sup>3</sup> (13%) en médiane.

L'activation des lymphocytes CD8 a varié pendant les phases avec et sans traitement mais a globalement diminué entre M0 and M24.

Concernant les réponses prolifératives aux antigènes, 13% avaient une réponse positive au VIH à M0 et M24 (n=8), 71% à M0 et 29% à M24 pour la candidine (n=7), 63% à M0 et 38% à M24 pour le CMV (n=8) et 50% à M0 et 0% à M24 pour la protéine PPD (n=8).

**- Résultats de l'évaluation de la sécurité**

La tolérance des traitements a été globalement bonne avec des événements indésirables principalement de grade modéré (1 à 2 selon l'échelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables).

Onze participants (25%) ont présenté 18 événements cliniques de grade 3 ou 4, principalement de type rénal (coliques néphrétiques) et psychiatrique (insomnies, idées suicidaires ou tentatives de suicide). Six événements déclarés chez cinq participants ont été considérés comme liés au traitement de l'essai ; tous étaient de grade 3 (tableau 1). Un seul de ces événements (toxidermie) a entraîné un arrêt de la stratégie de l'essai.

Un participant a présenté un événement non SIDA sévère (purpura viral). Un autre participant a présenté un événement SIDA de stade C (lymphome de Burkitt), et est décédé malgré l'administration d'une chimiothérapie.

Dix participants (23%) ont présenté au moins un événement indésirable biologique de grade 3 ou 4 et sept participants ont présenté une hyperbilirubinémie liée à l'atazanavir mais aucune n'a entraîné de modification du traitement de l'essai.

Tableau 1 - Evènements indésirables cliniques et biologiques rapportés dans l'essai ANRS 141 TIPI

Evènements indésirables cliniques (EI), n participant (%)	TOTAL N =44	
<b>EI quel que soit le grade</b>	41	(93)
<b>EI lié au traitement de l'essai</b>	24	(55)
<b>EI de grade 3 ou 4</b>	11	(25)
<b>EI de grade 3 lié au traitement de l'essai,</b> n participant (%) n évènements	5	(11)
- colique néphrétique	2	
- toxidermie	1	
- asthénie	1	
- asthénie et arthralgie	1	
- insomnie et cauchemars	1	
<b>Evènements indésirables biologiques de grade 3 ou 4, n participant (%)</b>	10	(23)

19.3	- Conclusion :  Cette stratégie de traitement antirétroviral intermittent pendant deux ans montre une bonne tolérance immuno-virologique chez des participants naïfs de traitement avec un nombre de lymphocytes CD4 élevé. Elle a permis de maintenir les CD4 au-dessus du niveau initial chez 55% des participants. L'activation immune semble corrélée à la réplication VIH, alors que l'inflammation et l'activation endothéliales semblent évoluer indépendamment de cette réplication, nécessitant probablement de ce fait une attention toute particulière.
20	Date du rapport : 21/09/2016
21	Numéro EudraCT : 2008-004885-24
22	Date de transmission du rapport : 21/09/2016  Signature : Nom / qualité : Prof. DELFRAISSY Jean-François / Directeur de l'ANRS

