

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur Institut national de la santé et de la recherche médicale - Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS)	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) inhibiteur de protéase boosté REYATAZ® (atazanavir/ritonavir) ou KALETRA® (lopinavir/ritonavir) ou INVIRASE® (saquinavir/ritonavir) ou TELZIR® (fosamprenavir/ritonavir) ET bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse KIVEXA® (abacavir+lamivudine) ou TRUVADA® (tenofovir+emtricitabine) ou COMBIVIR® (zidovudine+lamivudine)	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) atazanavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir ou saquinavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir ET abacavir+lamivudine ou tenofovir+emtricitabine ou zidovudine+lamivudine	
4	Titre complet de la recherche 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 ≥ 500 par mm ³	
5	Investigateur(s): Pr Lionel Piroth (investigateur coordonnateur) 22 investigateurs principaux des centres participants (liste complète disponible dans l'article princeps publié)	
6	Lieux de recherche et centres 22 centres investigateurs déclarés	
7	Publications 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	Durée de la recherche	9. Phase d'expérimentation clinique II
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	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche <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 ³ <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 <ul style="list-style-type: none"> - 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 <ul style="list-style-type: none"> - 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	Méthodologie de la recherche 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
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche 12 1 - 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 12 2 - nombre de personnes analysées 44 participants dans l'essai principal et 16 dans la sous-étude immunologique
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion <u>Critères d'inclusion</u> <ul style="list-style-type: none"> o âge supérieur ou égal à 18 ans o infection à VIH-1, confirmée en ELISA et Western-Blot o absence de traitement antirétroviral antérieur ou de traitement par interleukine-2 o nombre de lymphocytes CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ o absence d'infection opportuniste active 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) o sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale <u>Critères de non inclusion</u> <ul style="list-style-type: none"> o femmes en âge de procréer sans contraception o femmes enceintes ou allaitant o femmes avec projet de grossesse à court terme o infection par le VIH-2 (isolée ou associée au VIH-1) o primo-infection récente (Western Blot VIH incomplet) o présence de mutations de résistance à l'un des traitements proposés dans l'essai sur le test génotypique réalisé à la pré inclusion o tout traitement antirétroviral antérieur quelle que soit sa durée o antigénémie HBs positive o hépatite chronique C si un traitement de l'hépatite C est prévu pendant la durée de l'essai o splénectomie o antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance coronarienne o antécédent connu de lymphocytes CD4 $< 400/\text{mm}^3$ o lymphocytes CD4 inférieurs à 15% o thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$ o hémoglobine $< 8\text{ g/dl}$, polynucléaires neutrophiles $< 750/\text{mm}^3$, clairance de la créatinine $< 50\text{ ml/mn}$, ASAT ou ALAT ou bilirubine supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale o mauvaise observance du traitement ou de la stratégie o personnes placées sous sauvegarde de justice <u>Critères d'inclusion dans la sous-étude immunologique</u> <ul style="list-style-type: none"> o respect des critères d'inclusion et des critères de non-inclusion dans l'essai TIPI o patient suivi dans un centre d'Ile de France ayant accepté de participer à la sous-étude 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)

14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots)</p> <p>Les patients inclus dans l'essai sont traités par traitement antirétroviral selon un rythme prédéfini alternant</p> <ul style="list-style-type: none"> - des périodes de 6 mois avec traitement antirétroviral associant <ul style="list-style-type: none"> o un inhibiteur de protéase boosté par du ritonavir (préférentiellement atazanavir/ritonavir, ou en second choix parmi les molécules suivantes lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir) o ET une bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (préférentiellement abacavir+lamivudine ou tenofovir+emtricitabine, ou en second choix zidovudine+lamivudine) - et des périodes de 6 mois sans traitement antirétroviral <p>La posologie habituelle de l'atazanavir/ritonavir est de 300 mg par jour sous la forme d'une gélule à 300 mg ou de deux gélules à 150 mg d'atazanavir en une prise par jour au cours d'un repas, associée à ritonavir 100 mg par jour (une gélule)</p> <p>La posologie habituelle de l'association abacavir+lamivudine est de 600 mg d'abacavir + 300 mg de lamivudine sous la forme d'un comprimé de Kivexa® (à prendre au cours ou en dehors d'un repas)</p> <p>La posologie habituelle de l'association tenofovir+emtricitabine est de 245 mg de tenofovir disoproxil + 200 mg d'emtricitabine sous la forme d'un comprimé de Truvada® à prendre avec un repas léger une fois par jour</p>
15	<p>Durée du traitement 24 mois (de S00 à M24) avec une alternance de période avec et sans traitement de 6 mois Les périodes de traitement sont les suivantes de S00 à M6 et de M12 à M18 Les périodes d'interruption de traitement sont les suivantes de M6 à M12 et de M18 à M24</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant NA</p>
17	<p>Critère(s) d'évaluation</p>
17 1	<p>- d'efficacité</p> <p>Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant une moyenne des valeurs de lymphocytes CD4 à M21 et M24 supérieure ou égale à la moyenne des valeurs mesurées à la pré-inclusion et à l'inclusion, sans avoir présenté à aucune des visites de l'essai un taux de CD4 inférieur à 400/mm³</p> <p>Les critères de jugement secondaires d'efficacité, étudiés de S00 à M24, sont</p> <ul style="list-style-type: none"> - le pourcentage de patients ayant respecté la stratégie de traitement antirétroviral précoce et intermittent - l'existence et le type des mutations de résistance aux antirétroviraux - l'évolution de l'ARN et de l'ADN VIH-1 - l'évolution des CD4 et des 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 endothéliale et marqueurs d'activation immunitaire
17 2	<p>- de sécurité</p> <p>Le premier critère de jugement secondaire de sécurité est la proportion de patients à M12 et à M24 ayant présenté au moins un événement SIDA ou non SIDA sévère (cardiovasculaire, rénal, hépatique, infectieux ou cancer non lié au VIH) sous la stratégie de l'essai</p> <p>Les autres critères secondaires de sécurité, étudiés de S00 à M24, sont</p> <ul style="list-style-type: none"> - le nombre, la nature et le délai de survenue des événements SIDA et non SIDA sévères - le nombre, la nature et le délai de survenue des événements (quel que soit leur grade)
17 3	<p>- autres</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'observance auto-questionnaire d'Observance de l'ANRS (à un mois et à la fin de chaque période de traitement antirétroviral) - la qualité de vie auto-questionnaire TIPI (tous les 6 mois) <p>- critères d'évaluation de la sous-étude immunologique : évolution immunologique qualitative phénotypique et la fonctionnalité des réponses T spécifiques</p>

18	<p>Analyses statistiques</p> <p>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/mm³. En l'absence de traitement antirétroviral précoce, et compte tenu d'une pente de décroissance médiane des CD4 de 60 à 80 par mm³ 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/mm³ 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/mm³. 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%.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>L'analyse des critères de jugement secondaires immunologiques est effectuée chez les patients ayant des valeurs disponibles à M0 et M24.</p> <p>Les analyses sont réalisées avec le logiciel SAS® version n°9 1 3</p>
----	---

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)

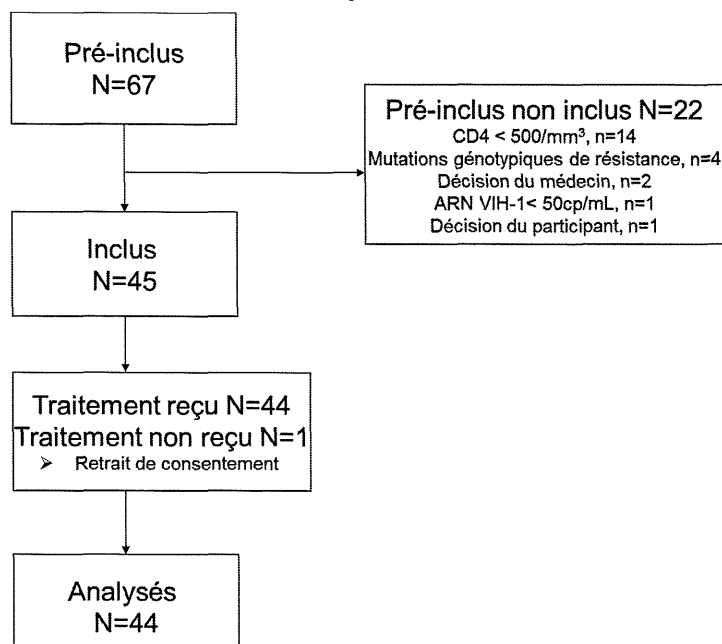
Un participant n'a pas débuté le traitement de l'essai et a été exclu de l'analyse sur décision du Conseil Scientifique de l'essai. Quarante-quatre participants ont donc été pris en compte dans l'analyse statistique

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 aiguë, 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/mm³).

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 log₁₀ copies/mL. La médiane de CD4 était de 622 cellules/mm³ (31%), la médiane du nadir de CD4 était de 552/mm³ et la médiane de CD8 était de 1094/mm³ (49%).

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

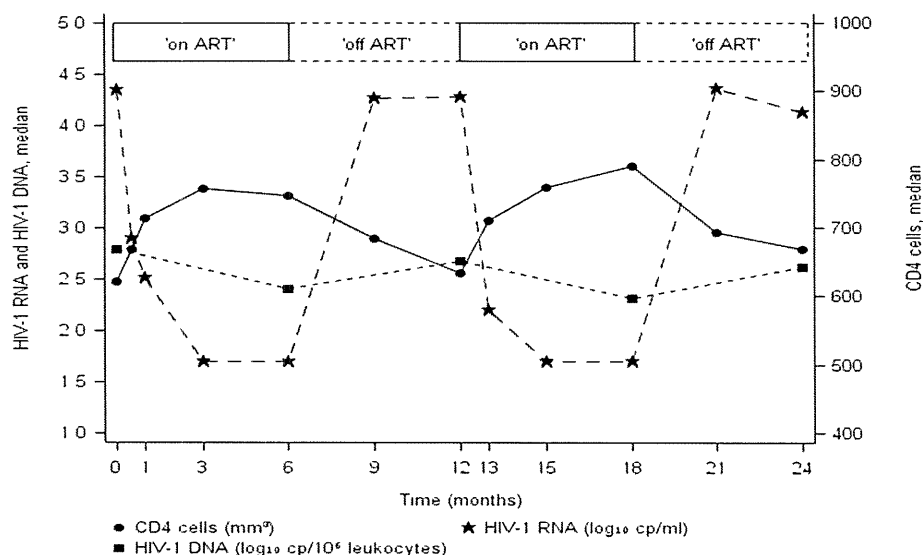
Au bout de deux ans, 24 participants (55%, IC 95% 40% à 69%) avaient une moyenne des valeurs de lymphocytes CD4 à M21 et M24 (médiane 676/mm³, IQR 590-821) supérieure ou égale à la moyenne des valeurs de CD4 mesurées à la pré-inclusion et à M0 (médiane 596/mm³, IQR 556-635), sans avoir présenté un taux de CD4<400/mm³. 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/mm³ 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/mm³ (IQR 542-726) et la médiane des valeurs de CD4 finales (moyenne des valeurs à M24 et M21) était de 601/mm³ (IQR 580-656).

La différence entre les valeurs de CD4 finales et initiales était de +62/mm³ en médiane globalement et de +48/mm³ 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/mm³, IQR 590-768) supérieure ou égale à la moyenne des deux valeurs initiales de CD4 mesurées à la pré-inclusion et à M0 (médiane 591/mm³, IQR 556-624), sans avoir présenté un taux de CD4<400/mm³.

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 log₁₀ cp/million de leucocytes (IQR 2,4, 3,3) à M0 et de 2,6 log₁₀ cp/million de leucocytes (IQR 2,3, 2,9) à M24. La différence entre M0 et M24 était en médiane de -0,11 log₁₀ 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



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/mm³ (IQR 191, 324) à M0 et de 189/mm³ (IQR 142, 229) à M24. La différence entre M0 et M24 était en médiane de -90 cellules/mm³. Les cellules CD4 mémoires ont augmenté entre M0 et M24 de 47/mm³ (9%) à 87/mm³ (13%) en médiane.

L'activation des lymphocytes CD8 a varié pendant les phases avec et sans traitement mais a globalement diminué entre M0 et 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 - Evénements indésirables cliniques et biologiques rapportés dans l'essai ANRS 141 TIPI

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

