ANRS 169 OPTIPRIM2

Essai multicentrique randomisé de phase III évaluant chez des patients en primo-infection VIH-1 l'impact sur le réservoir viral (par quantification de l'ADN-VIH-1 dans les PBMC) d'une combinaison comprenant ténofovir/emtricitabine et dolutégravir ou ténofovir/emtricitabine et darunavir/cobicistat

Promoteur	Inserm-ANRS
Nombre de centres	40 centres français
Début des inclusions	1er semestre 2017
Equipe de coordination	
Investigateur coordonnateur	A. Chéret (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre)
Virologie	C. Rouzioux / V. Avettand-Fenoel (Hôpital Necker, Paris)
Immunologie	B. Autran / A. Saëz-Cirion / M. Muller-Trutwin / C Lecuroux (Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris)
Pharmacologie	A. Barrail-Tran / AM. Taburet (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre)
Méthodologie, statistique	L. Meyer / R. Bauer (Inserm SC10 – US19 - Villejuif)
Chef de projets	V. Meiffrédy de Cabre (Inserm SC10-US19, Villejuif)

Objectifs

Principal : Comparer, chez des patients traités en primo-infection à VIH-1, l'impact à 48 semaines sur l'ADN-VIH mesuré dans les PBMC de deux trithérapies de deux comprimés en une prise par jour : dolutégravir associé à ténofovir/emtricitabine versus darunavir/cobicistat associé à ténofovir/emtricitabine.

Secondaires : Comparer les deux combinaisons quant à : l'inhibition précoce de la réplication virale, les virémies cumulées plasmatique et cellulaire jusqu'à S48, la reconstitution immunitaire avec les taux de CD4, CD8 et ratio CD4/CD8, la décroissance des paramètres d'activation, l'observance aux traitements, la tolérance des traitements, les évènements indésirables et la qualité de vie (par auto-questionnaire). Etudier la relation pharmacocinétique/dynamique de la décroissance des charges virales plasmatiques et cellulaires et dans les compartiments sperme et rectum.

Méthodologie

Essai de phase III, randomisé (1:1), comparatif, de supériorité, sans insu sur le traitement, en deux groupes parallèles, multicentrique, national. Co-inclusion proposée dans la cohorte ANRS CO6 PRIMO

Durée de l'essai

Inclusions : 18 mois – Suivi par patient : 12 mois environ

Sujets à inclure

Age ≥ 18 ans à la visite de pré-inclusion, Patients en primo-infection VIH-1 : Tout résultat d'examen réalisé dans les 10 jours précédant la pré-inclusion sera pris en compte.

Lorsque le résultat du test ELISA ne dissocie pas les signaux Anticorps et Antigène p24 :
- ELISA Négatif et ARN-VIH-1 positif confirmé par un 2nd ARN-VIH-1 positif.
- ELISA Positif et WB-VIH-1 [0-5] bande(s) confirmé par un ARN-VIH-1 positif.

Lorsque le résultat du test ELISA dissocie les signaux Anticorps et Antigène p24 :
- ELISA Ac-/p24- et ARN-VIH-1 positif confirmé par un 2nd ARN-VIH-1 positif.
- ELISA Ac-/p24+ confirmé par un ARN-VIH-1 positif.
- ELISA Ac+/p24+ou- et WB-VIH-1 [0-5] bande(s) confirmé par un ARN-VIH-1 positif.

Consentement libre, éclairé et écrit, signé par la personne et l'investigateur,
Affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de sécurité sociale),
Les participants des études complémentaires virologiques, immunologiques et pharmacologiques doivent être suivis dans un centre sélectionné pour y participer et en accepter les contraintes supplémentaires,
Patient acceptant de participer à l'essai pendant 1 an environ selon les modalités définies.

Traitement

Bras 1 : Dolutégravir (Tivicay®) 50 mg et Emtricitabine (FTC) 200 mg + Ténofovir (TDF) 245 mg (Truvada®).

Bras 2 : Darunavir 800 mg + Cobicistat 150 mg (Rezolsta®) et Emtricitabine (FTC) 200 mg + Ténofovir (TDF) 245 mg (Truvada®).

Critères d'évaluation

Principal : Niveaux d'ADN-VIH dans les lymphocytes circulants du sang périphérique à S48.

Secondaires : Critères virologiques : Niveaux d'ARN-VIH-1 plasmatique à S2, S4, S8, S12, S24, S36, S48 (et leur évolution entre S0 et S48), Pourcentage de patients avec ARN-VIH-1 < 50 copies/mL à S2, S4, S8, S12, S24, S36 et S48, Proportion de patients avec un ARN-VIH-1 plasmatique inférieur au seuil de quantification de la technique ultrasensible à S2, S4, S8, S12, S24, S36 et S48, Virémie plasmatique cumulée (ARN-VIH-1) jusqu'à S48, globalement et en utilisant les valeurs de virémie obtenues par quantification ultrasensible pour toutes les valeurs d'ARN-VIH-1 < 50 copies/mL, Niveaux d'ADN-VIH total mesuré dans les lymphocytes circulants du sang périphérique à S4, S8, S12, S24, S36 et S48, et leur évolution entre S0 et S48, Virémie cellulaire (ADN-VIH) cumulée jusqu'à S48.

Critères immunologiques : Nombres et pourcentages de CD4 et de CD8, ratio CD4/CD8 à S0, S4, S8, S12, S24, S36 et S48 et leur évolution entre S0 et S48.

Critères pharmacologiques : Les paramètres pharmacocinétiques, tels que concentration résiduelle moyenne et AUC cumulée sur la période S0-S48 seront reliés à la décroissance de l'ARN-VIH plasmatique et de l'ADN-VIH.

Critères cliniques : Progression de l'infection VIH définie par la survenue d'événements cliniques de stade B ou C ou par la survenue de décès entre S0 et S48, Tolérance des traitements de l'essai, Nombre, nature et délai de survenue des événements indésirables cliniques et biologiques de grade 3 et grade 4 (la sévérité des événements indésirables est appréciée à partir de l'échelle ANRS de cotation de la sévérité des événements indésirables), Evolution des troubles métaboliques cliniques et biologiques, Evolution de la fonction rénale, Symptômes ressentis et qualité de vie (par auto-questionnaires), Observance du traitement, évaluée 1) par auto-questionnaire 2) par la pharmacie du centre relevant le nombre d'unités dispensées et le nombre d'unités non utilisées et 3) données des MEMS pendant les 3 premiers mois de l'essai, Modifications ou arrêts de traitement.

Sujets espérés

100.

Dernière version du protocole

version 2.0 du 31/05/2016

Pour information

Dr Antoine CHERET
Hôpital Bicêtre
78 rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex
Tél. : +33 (0)1 45 21 27 19
antoine.cheret@aphp.fr

Vincent MEIFFREDY de CABRE
Inserm SC10-US019
16 avenue Paul Vaillant Couturier
94807 Villejuif Cedex
Tél. : +33 (0)1 45 59 52 06
vincent.meiffredy@inserm.fr