

ANRS 0176s OPTICOV

(Informations destinées aux chercheurs)

Titre	Optimisation de la thérapie antivirale chez les patients immunodéprimés COVID-19 : un essai stratégique contrôlé factoriel randomisé
Promoteur	Inserm-ANRS & Hôpitaux Universitaires de Genève
Début des inclusions	2023
Statut des inclusions	A démarrer
Fin d'étude	2025
Nombre de participants	256
Objectifs	<i>Principal</i> : Evaluer si d'évaluer si : (i) une thérapie antivirale combinant deux DAAs (nirmatrelvir/r + remdesivir) et/ou (ii) une augmentation de la durée du nirmatrelvir/r de 5 à 10 jours améliore l'efficacité antivirale en diminuant le taux de positivité du SARS-CoV-2 par RT-PCR (CT<32) dans les frottis nasopharyngés à J10. <i>Secondaires</i> : <u>Virologique</u> : - Diminuer le taux de positivité du SARS-CoV-2 par RT-PCR (CT<32) dans les frottis nasopharyngés - Diminuer le taux de positivité du SARS-CoV-2 par RT-PCR dans les échantillons de sang (virémie) - Évaluer la décroissance de la charge virale du SARS-CoV-2 dans les frottis nasopharyngés et dans les échantillons de sang - Limiter l'émergence de novo de mutations du SARS-CoV-2 par rapport au screening - Diminuer le délai de clairance du virus (RT-PCR nasopharyngée négative (CT<32)) - Augmenter le taux de culture virale négative sur frottis nasopharyngé <u>Clinique</u> : - Augmenter le taux de guérison clinique (taux de résolution ou d'atténuation des symptômes, selon l'échelle FLU-PRO-Plus) - Diminuer le taux d'hospitalisation et/ou de décès, toutes causes confondues. - Diminuer l'échelle OMS (11 points) de progression clinique et diminuer les signes et symptômes COVID-19 rapportés par le patient - Diminuer les signes ou symptômes liés au COVID-19 en utilisant l'échelle FLU-PRO-Plus) - Diminuer le taux d'affection post-COVID-19 (« COVID-long ») - Evaluer la tolérance et l'observance (auto-reportée et mesurée via le dosage du nirmatrelvir/r) - Estimer le dosage plasmatique du nirmatrelvir/r - Estimer le dosage des immunosuppresseurs associés, le cas échéant - D'évaluer la nécessité de recours à un traitement spécifique (antiviral, antiinflammatoire ou plasma de convalescent) supplémentaire

Sommaire

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

Justification scientifique	
Investigateurs Principaux	Fabrice Bonnet & Alexandra Calmy

Méthodologie	Type d'étude	Essai de supériorité randomisé, contrôlé, factoriel 2x2
	Principaux critères d'inclusion	- Infection au SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR - COVID-19 léger à modéré ou asymptomatique - ≥ 16 ans et poids corporel > 40 kg - Immunodéprimés, définis par ≥ 1 facteur de risque de COVID-19 sévère selon la liste de l'Office fédéral de la santé publique Suisse (OFSP) (critère 5 : maladies/traitements entraînant une immunodépression). - Volonté et capacité de se conformer aux exigences et restrictions de l'étude telles que décrites dans le formulaire de consentement éclairé (ICF). - Inscrit ou bénéficiaire d'un programme de sécurité sociale (l'aide médicale d'état (AME) n'est pas un programme de sécurité sociale). - Signature du formulaire de consentement éclairé (ICF) par le participant ou par son représentant légal.
	Principaux critères de non inclusion Spécifiques à la Recherche	- PCR SARS-CoV-2 avec un $CT \geq 30$ au screening - Hypersensibilité à un des médicaments de l'étude (substance active ou excipients) - Clairance de la créatinine < 30 ml/mn/1.73m² (CKD-EPI) - ASAT ou ALAT $> 5x$ la limite supérieure de la normale du laboratoire - Prend ou prévoit de prendre des thérapies contre-indiquées (Une SOP d'étude basée sur les recommandations du site Liverpool COVID-19 interactions, de la société française de pharmacologie et de thérapeutique et de la société francophone de transplantation sera fournie pour guider les investigateurs). - Participation à une autre étude clinique interventionnelle jusqu'au 28e jour avec un composé ou un dispositif expérimental, y compris les traitements de la COVID-19. - Présence de toute condition pour laquelle, de l'avis de l'investigateur, la participation ne serait pas dans le meilleur intérêt du participant ou qui pourrait empêcher, limiter ou confondre les évaluations spécifiées dans le protocole. - Avoir reçu des traitements antiviraux contre le SARS-CoV-2 dans 14 jours précédents l'inclusion. - Femme enceinte ou allaitante
	Critère de jugement principal :	Proportion de patients présentant une charge virale du SARS-CoV-2 avec un $CT < 32$ par RT-PCR dans les frottis nasopharyngés à J10.
	Critère(s) de jugement secondaire(s) :	<i>Virologique :</i> - Proportion de patients présentant une charge virale SARS-CoV-2 avec un $CT < 32$ par RT-PCR dans les frottis nasopharyngés à J5, J14 et J21 - Virémie SARS-CoV-2 détectable à J5, J10 et J14. - Diminution de la charge virale SARS-CoV-2 (copies/ml) par frottis nasopharyngé à J5, J10, J14, J21 - Diminution de la virémie à J5, J10 et J14 par rapport au screening. - Nombre d'émergence des mutations de novo sur la RT-PCR nasopharyngée à J5, J10, J14 et J21 par rapport au screening. - Nombre de jours pour obtenir une première RT-PCR du SARS-CoV-2 négative ($CT < 32$), de J0 à J90 - Absence de capacité à cultiver le virus à partir de cultures virales provenant de frottis nasopharyngés à J5, J10, J14 et J21. <i>Clinique :</i>

		- Proportion de patients ayant une résolution ou diminution durable ou absence de signes ou symptômes définis par un score FLU-PRO-Plus ≤ 1 à J5, J10, J14, J21 et J28. - Proportion de patients nécessitant une hospitalisation toutes causes et/ou décès à J28 - Hospitalisation à J28 - Décès à J28 - Mesure de l'Échelle OMS de progression clinique (11 points) maximale jusqu'à J28 - Proportion de patients présentant une aggravation de l'échelle OMS de progression clinique (11 points) jusqu'à J28 - Mesure de l'Échelle FLU-PRO-Plus à J5, J10, J14, J21, J28 et J90 - Taux d'affection post-COVID-19 (« COVID-long ») à J90 selon la définition OMS d'octobre 2021 - Proportion de participants présentant un événement indésirable (EI) ou un événement indésirable grave (EIG) ou un EI conduisant à l'arrêt du traitement jusqu'à J90 - Observance au nirmatrelvir/r estimée par auto-questionnaire (Patient Reported Adherence, PRA) et par dosage résiduel du nirmatrelvir/r à J5 et J10 à partir d'un échantillon de plasma. - Nombre d'interactions médicamenteuses (DDI) ayant entraîné une adaptation de la posologie d'autres médicaments du patient - Reprise d'un traitement spécifique (antiviraux, antiinflammatoires, plasma de convalescent) jusqu'à J90																																			
Schéma de l'étude		Screening Randomization 1:1:1:1 Phase interventionnelle Phase observationnelle ✓ Infection SARS-CoV-2 documentée ✓ Patients immunodéprimés asymptomatiques ou avec des symptômes légers/modérés Randomisation 1:1:1:1 en 4 groupes Combinaison ou monothérapie Nirmatrelvir/r 5 jours Nirmatrelvir/r 10 jours Nirmatrelvir/r 5 jours + remdesivir perfusion unique Nirmatrelvir/r 10 jours + remdesivir perfusion unique. Critère de jugement primaire (J10): PCR positive (CT<32 sur écouvillon nasopharyngé) Critères de jugement secondaires principaux: PCR positive sur écouvillon nasopharyngé à J5, J14 et J21 Culture virale à J5, J10, J14 et J21 Apparition de résistance à J5, J10, J14 and J21 Résolution ou diminution durable ou absence de signes ou symptômes liés à la COVID-19 Jour 0 Jour 5 Jour 10 Jour 14 Jour 21 Jour 28 Jour 90																																			
Modalités du suivi		<table><tr><th></th><th>Screening pre-Inclusion</th><th>Inclusion Randomization</th><th colspan="4">Follow-up</th></tr><tr><td>Visit number</td><td>V0</td><td>V1</td><td>V2</td><td>V3</td><td>V4</td><td>V5</td></tr><tr><td>Timeline</td><td>D-3 - D0</td><td>D0</td><td>D5</td><td>D10</td><td>D14</td><td>D21</td></tr><tr><td>Window period (days)</td><td>NA</td><td>± 0</td><td>± 1</td><td>± 1</td><td>± 1</td><td>± 2</td></tr><tr><td>Visit type</td><td>On site</td><td>On site</td><td>On Site</td><td>On Site</td><td>On Site</td><td>On Site</td></tr></table>		Screening pre-Inclusion	Inclusion Randomization	Follow-up				Visit number	V0	V1	V2	V3	V4	V5	Timeline	D-3 - D0	D0	D5	D10	D14	D21	Window period (days)	NA	± 0	± 1	± 1	± 1	± 2	Visit type	On site	On site	On Site	On Site	On Site	On Site
	Screening pre-Inclusion	Inclusion Randomization	Follow-up																																		
Visit number	V0	V1	V2	V3	V4	V5																															
Timeline	D-3 - D0	D0	D5	D10	D14	D21																															
Window period (days)	NA	± 0	± 1	± 1	± 1	± 2																															
Visit type	On site	On site	On Site	On Site	On Site	On Site																															
Données	Biothèques	Plasma, sérum, frottis naso-pharyngés																																			

et des échantill ons collectés	Données	Clinique, biologique, pharmacovigilance
---	---------	---

B – Modalités d'accès à la collection

1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**

2- évaluation du projet : **conseil scientifique**

3- Mise à disposition de la collection : **conseil scientifique**

Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**

B – Réutilisation secondaire des données et des échantillons

Cette section concerne les participants ayant été inclus dans la recherche et ayant accepté la réutilisation de leurs données et/ou de leurs échantillons. Via son site internet et le présent document, le promoteur de la recherche vous informe des projets liés à la réutilisation secondaire de vos données et/ou de vos échantillons.

B1. Pour les projets non initiés ou en cours listés ci-dessous uniquement, vous avez la possibilité de vous opposer à l'utilisation secondaire de vos échantillons et/ou données. Pour cela, vous devez écrire un e-mail à l'adresse suivante dpo@inserm.fr en renseignant le nom de l'essai et le titre du projet pour lequel vous refusez la réutilisation de vos données et/ou échantillons dans la limite d'une semaine avant la date prévisionnelle de réalisation du projet.

Projets non initiés

Titre du projet	
Résumé du projet	
Date prévisionnelle de réalisation du projet	
Destinataires des données en France	
Destinataire des données à l'étranger	
Identité et responsable du traitement	
Transfert de données et/ou échantillons	
Durée de conservation des données et/ou échantillons	
Catégorie de données	