

ANRS 0250s-BI-LIGHT

(Informations destinées aux chercheurs)

Titre

Essai interventionnel, multicentrique, en ouvert, randomisé non comparatif, évaluant, la sécurité en termes de contrôle virologique VHB de 2 stratégies d'allègement de traitement antiviral, chez des patients co-infectés par les virus VIH-1 et VHB

Rubriques Contenu

<p><i>En bref</i></p>	<p>Investigateur / Porteur principal : <i>Dr. Julie BOTTERO</i></p> <p>Structure/équipes : ANRS / INSERM U1136 / IMEA</p> <p>Date de démarrage prévisionnelle : dernier trimestre 2024</p> <p>Date de Fin d'étude prévisionnelle : premier trimestre 2028</p> <p>Nombre de participant : 140</p> <p>Statut : <i>En attente de démarrage</i></p> <p>Pathologie : <i>Co-infection VIH/VHB</i></p> <p>Promotion : <i>ANRS-MIE</i></p> <p>Financé de la cadre de : <i>AAP 2022-2</i></p>
<p>Le projet (250 mots max)</p>	<p>Alors que les allègements thérapeutiques, par bithérapie ou traitement séquentiel, sont désormais très utilisés pour maintenir le contrôle virologique après obtention, sous trithérapie continue, de l'indéteçtabilité virologique prolongée chez les personnes mono-infectées par le VIH, les données ne sont pas disponibles concernant les possibilités de traitement allégé chez les personnes co-infectées par les virus du VIH et de l'Hépatite B.</p> <p>L'objectif principal de cet essai est d'évaluer la sécurité, vis-à-vis du contrôle de l'hépatite virale B, de 2 stratégies d'allègement de traitement pour des patients ayant préalablement une co-infection VIH-VHB contrôlée sous trithérapie continue (charges virales VIH-1 et VHB indéteçtables depuis ≥ 2 ans).</p> <p>Les 2 stratégies d'allègement évaluées seront :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allègement de la trithérapie antivirale antérieure (contenant du TDF ou TAF) en 4 jours consécutifs sur 7 - Allègement de la trithérapie antivirale antérieure (contenant du TDF ou TAF) vers une bithérapie continue sans TDF ni TAF mais incluant du 3TC en association avec du Dolutégravir (DTG) ou du Darunavir boosté par du ritonavir (DRVr) <p>L'essai sera de type interventionnel, séquentiel, équivalent Phase IIA, multicentrique, en ouvert, randomisé non comparatif. Il évaluera, pendant 96 semaines, la sécurité en terme de contrôle virologique VHB des 2 stratégies d'allègement de traitement antiviral, chez des patients co-infectés par les virus VIH-1 et VHB, préalablement en succès virologique prolongé.</p>
<p><i>Type d'étude</i></p>	<p>Essai interventionnel, séquentiel, équivalent Phase IIA, multicentrique, en ouvert, randomisé non comparatif, évaluant, pendant 96 semaines, la sécurité en terme de contrôle virologique VHB de 2 stratégies d'allègement de traitement antiviral, chez des patients co-infectés par les virus VIH-1 et VHB, en succès virologique prolongé (charges virales VIH-1 et VHB indéteçtables depuis ≥ 2 ans) sous traitement antiviral non modifié depuis ≥ 1 an, de 2 stratégies de traitements antiviraux.</p>
<p><i>Objectifs principaux</i></p>	<p>L'objectif principal de cet essai est d'évaluer la sécurité vis-à-vis du contrôle de l'hépatite virale B chronique de 2 stratégies d'allègement de traitement pour des patients ayant préalablement une co-infection VIH-VHB contrôlée sous trithérapie continue</p>
<p><i>Objectifs secondaires</i></p>	<p>Seront évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La réponse virologique du VHB à 96 semaines par bras de traitement - La réponse virologique VHB à 48 semaines

- La réponse virologique VIH à 48 et 96 semaines
- La sélection de mutations de résistance VHB au moment de l'échec virologique
- Les facteurs associés aux rebonds virologiques
- La tolérance clinique et biologique
- La qualité de vie des participants

Sommaire

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

B – Modalités d'accès à la collection

Principaux critères d'inclusion

1. Co-infection VIH-1-VHB (sérologie VIH-1 positive associée à 2 sérologies AgHBs positives dans un délai de plus de 6 mois)
2. Age \geq 18 ans
3. Fibroscan datant de moins de 6 mois $<$ 9kPa
4. Sous trithérapie antirétrovirale prise quotidiennement non modifiée depuis \geq 12 mois comprenant obligatoirement du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) - 245mg ou du ténofovir alafénamide fumarate (TAF) – 25mg, associé à la lamivudine (3TC - 300mg) ou l'emtricitabine (FTC - 200mg) et à un INNTI ou une IP/r ou un INI à choisir parmi :
 - o INNTI = efavirenz, rilpivirine, étravirine, doravirine
 - o IP/r = atazanavir/r ou darunavir/r
 - o INI = bictégravir, dolutégravir, elvitégravir/cobicistat, raltégravir
5. Absence de résistance génotypique VHB et VIH documentée compromettant le contrôle virologique d'une des stratégies de maintenance. Les patients sans historique génotypique pourront être inclus
6. CV VIH $<$ 50cp/ml depuis \geq 2 ans (1 seul blip annuel autorisé si CV VIH $<$ 200cp/ml et si les charges virales précédentes et suivantes sont indétectables)
7. CV VHB $<$ 10 UI/ml depuis \geq 2 ans (1 seul blip annuel autorisé si CV VHB $<$ 200UI/ml et si les charges virales précédentes et suivantes sont indétectables)
8. Avoir \geq 3 mesures disponibles de CV VIH $<$ 50cp/ml et de CV VHB $<$ 10 UI/mL sur les 24 derniers mois (dont celle de la pré-inclusion)
9. Lymphocytes CD4 $>$ 250/mm³ à la pré-inclusion
10. ALAT $<$ 3N à la pré-inclusion
11. Pour les femmes en âge de procréer, test de grossesse négatif et engagement à utiliser une contraception efficace tout au long de l'essai
12. Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
13. Consentement libre, éclairé, écrit, signé par la personne et l'investigateur au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen réalisé dans le cadre de l'essai (article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique)

Principaux critères de non inclusion Spécifiques à la Recherche

1. Infection par le VIH-2
2. Génotype VIH et/ou VHB non compatible(s) avec bithérapie DTG-3TC ou DRVr-3TC
3. AgHBe +
4. Historique de fibrose au stade F3-F4 en pré-thérapeutique évaluée par PBH, fibrotest et/ou fibroscan avec une valeur d'élastométrie \geq 9kPa
5. Hépatite virale C chronique active (ARN VHC positif)
6. Co-infection Delta
7. Consommation d'alcool $>$ 14 unités/semaine pour les femmes et 21 unités/semaines pour les hommes
8. Traitement actuel par chimio- ou immunothérapie (dont interféron ou interleukines)
9. Infection opportuniste évolutive ou traitement d'attaque pour infection opportuniste
10. Toute condition (e.g. usage de drogues, atteintes neurologiques, neuropsychiatriques, etc...) susceptible de compromettre l'observance du

	<p>patient au traitement et son adhésion au protocole selon le jugement de l'investigateur</p> <p>11. Femme enceinte ou allaitante ou refus de contraception</p> <p>12. Incapacité majeure, sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle.</p>
<i>Critère de jugement principal :</i>	Le critère de jugement principal est la proportion de participants en échec virologique pour le VHB à 96 semaines. L'échec est défini par la survenue de 2 mesures successives de charge virale VHB > 10 UI/ml ou d'une mesure de charge virale VHB supérieure au seuil de détection et suivie de l'arrêt définitif de la stratégie ou du suivi dans l'essai
<i>Critère(s) de jugement secondaire(s) :</i>	<ul style="list-style-type: none"> - La réponse virologique du VHB à 96 semaines par bras de traitement - Le taux de participants en succès virologique VHB à 48 semaines (absence d'échec virologique et d'arrêt définitif de la stratégie) - Le taux de participants en succès virologique VIH à 48 et 96 semaines - Le délai de survenue des échecs virologiques (rebond de charge virale VHB et/ou VIH) - Le taux de participants présentant au moins un blip de charge virale VHB (charge virale supérieure à 10 UI/ml avec un contrôle inférieur ou égal à 10UI/ml) jusqu'à S48 et jusqu'à S96 - Le pourcentage de participants avec des virus présentant des mutations de résistance VHB au moment de l'échec virologique - L'incidence des événements indésirables de grade 3 ou plus, incidence des effets indésirables, et incidence des arrêts de la stratégie à S48 et S96 - L'Evolution des lymphocytes T CD4 et CD8, et du rapport CD4/CD8 de S0 à S48 et S96 - L'évolution des paramètres métaboliques (cholestérol total, LDL-c, HDL-c, triglycérides et glycémie à jeun) de S0 à S48 et S96 - Observance thérapeutique des participants (auto-questionnaire) à S0, S12, S24, S48, S72 et S96 - Qualité de vie des participants à partir de l'auto questionnaire Pro-Qol à S0, S12, S24, S48, S72 et S96
<i>Modalités du suivi</i>	ex : Suivi sur 96 semaines avec un suivi toutes les 4 semaines entre S-4 et S24 puis un suivi toutes les 12 semaines à partir de S24 jusqu'à S96.

Données et des échantillons collectés	Biothèques	ex : plasma entre S0 et S96 toutes les 12 semaines
	Données	ex : virologiques et pharmacologiques

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 : **comité scientifique et experts indépendants**

3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE et conseil scientifique**

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