

**ANRS0250s-BI-LIGHT** - Information destinée aux chercheurs

**Titre :**

Essai interventionnel, multicentrique, en ouvert, randomisé non comparatif, évaluant, 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 bref                                      | Investigateur : Dr. Roland LANDMAN  |
|  | Structure/équipes : ANRS MIE/ INSERM U1136 / IMEA   |
|  | Dates de démarrage : 14 mai 2025  |
|  | Date de Fin de la recherche : 30/06/2029  |
|  | Nombre de participants attendus: 140  |
|  | Statut de la recherche : En cours   |
|  | Pathologie : Co-infection VIH/VHB   |
|  | Promotion : Inserm - ANRS MIE   |
|  | Financé dans le cadre de : AAP 2022-2   |
| Le projet                                    | <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'indétectabilité 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 indétectables depuis <math>\geq 2</math> ans).</p> <p>Les 2 stratégies d'allègement évaluées seront :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allègement de la trithérapie antivirale antérieure (contenant du TDF ou TAF) en 4 jours consécutifs sur 7</li> <li>- 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)</li> </ul> <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> |
| Dernières actualités (le cas échéant)        | NA  |
| Références des Publications (le cas échéant) | NA  |

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Type d'étude              | 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 indétectables depuis $\geq 2$ ans) sous traitement antiviral non modifié depuis $\geq 1$ an, de 2 stratégies de traitements antiviraux.   |
| Objectifs principaux      | 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   |
| Objectifs secondaires     | Seront évalués : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La réponse virologique du VHB à 96 semaines par bras de traitement</li> <li>- La réponse virologique VHB à 48 semaines</li> <li>- La réponse virologique VIH à 48 et 96 semaines</li> <li>- La sélection de mutations de résistance VHB au moment de l'échec virologique</li> <li>- Les facteurs associés aux rebonds virologiques</li> <li>- La tolérance clinique et biologique</li> <li>- La qualité de vie des participants</li> <li>- La compliance aux traitements</li> </ul>  |
| Critères d'inclusion      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Co-infection VIH-1-VHB (sérologie VIH-1 positive associée à 2 sérologies AgHBs positives dans un délai de plus de 6 mois)</li> <li>2. Age <math>\geq 18</math> ans</li> <li>3. Fibroscan datant de moins de 12 mois <math>&lt; 9\text{kPa}</math></li> <li>4. Sous trithérapie antirétrovirale prise quotidiennement non modifiée depuis <math>\geq 12</math> 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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ INNTI = efavirenz, rilpivirine, étravirine, doravirine</li> <li>○ IP/r = atazanavir/r ou darunavir/r</li> <li>○ INI = bictégravir, dolutégravir, elvitégravir/cobicistat, raltégravir</li> </ul> </li> <li>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)</li> <li>6. CV VIH <math>&lt; 50\text{cp/ml}</math> depuis <math>\geq 2</math> ans (1 seul blip annuel autorisé si CV VIH <math>&lt; 200\text{cp/ml}</math> et si les charges virales précédentes et suivantes sont indétectables)</li> <li>7. CV VHB <math>&lt; 10\text{UI/ml}</math> depuis <math>\geq 2</math> ans (1 seul blip annuel autorisé si CV VHB <math>&lt; 200\text{UI/ml}</math> et si les charges virales précédentes et suivantes sont indétectables)</li> <li>8. Avoir <math>\geq 3</math> mesures disponibles de CV VIH <math>&lt; 50\text{cp/ml}</math> et de CV VHB <math>&lt; 10\text{UI/ml}</math> sur les 24 derniers mois (dont celle de la pré-inclusion)</li> <li>9. Lymphocytes CD4 <math>&gt; 250/\text{mm}^3</math> à la pré-inclusion</li> <li>10. ALAT <math>&lt; 3\text{N}</math> à la pré-inclusion</li> <li>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</li> <li>12. Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale</li> </ol> <p>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)</p> |
| Critères de non-inclusion | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infection par le VIH-2</li> <li>2. Génotype VIH et/ou VHB non compatible(s) avec bithérapie DTG-3TC ou DRVr-3TC</li> <li>3. AgHBe +</li> </ol>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Historique de fibrose au stade F3-F4 en pré-thérapeutique évaluée par PBH, fibrotest et/ou fibroscan avec une valeur d'élastométrie <math>\geq 9</math>kPa</li> <li>5. Hépatite virale C chronique active (ARN VHC positif)</li> <li>6. Co-infection Delta</li> <li>7. Consommation d'alcool <math>&gt; 14</math> unités/semaine pour les femmes et 21 unités/semaines pour les hommes</li> <li>8. Traitement actuel par chimio- ou immunothérapie (dont interféron ou interleukines)</li> <li>9. Infection opportuniste évolutive ou traitement d'attaque pour infection opportuniste</li> <li>10. Toute condition (e.g. usage de drogues, atteintes neurologiques, neuropsychiatriques, etc...) susceptible de compromettre l'observance du patient au traitement et son adhésion au protocole selon le jugement de l'investigateur</li> <li>11. Femme enceinte ou allaitante ou refus de contraception</li> </ol> <p>Incapacité majeure, sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle.</p>  |
| <b>Critères de jugement principal</b>   | 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  |
| <b>Critères de jugement secondaires</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La réponse virologique du VHB à 96 semaines par bras de traitement</li> <li>- Le taux de participants en succès virologique VHB à 48 semaines (absence d'échec virologique et d'arrêt définitif de la stratégie)</li> <li>- Le taux de participants en succès virologique VIH à 48 et 96 semaines</li> <li>- Le délai de survenue des échecs virologiques (rebond de charge virale VHB et/ou VIH)</li> <li>- 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</li> <li>- Le pourcentage de participants avec des virus présentant des mutations de résistance VHB au moment de l'échec virologique</li> <li>- 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</li> <li>- L'Evolution des lymphocytes T CD4 et CD8, et du rapport CD4/CD8 de S0 à S48 et S96</li> <li>- L'évolution des paramètres métaboliques (cholestérol total, LDL-c, HDL-c, triglycérides et glycémie à jeun) de S0 à S48 et S96</li> <li>- Observance thérapeutique des participants (auto-questionnaire) à S0, S12, S24, S48, S72 et S96</li> <li>- Qualité de vie des participants à partir de l'auto questionnaire Pro-Qol à S0, S12, S24, S48, S72 et S96</li> </ul> |

## Sommaire

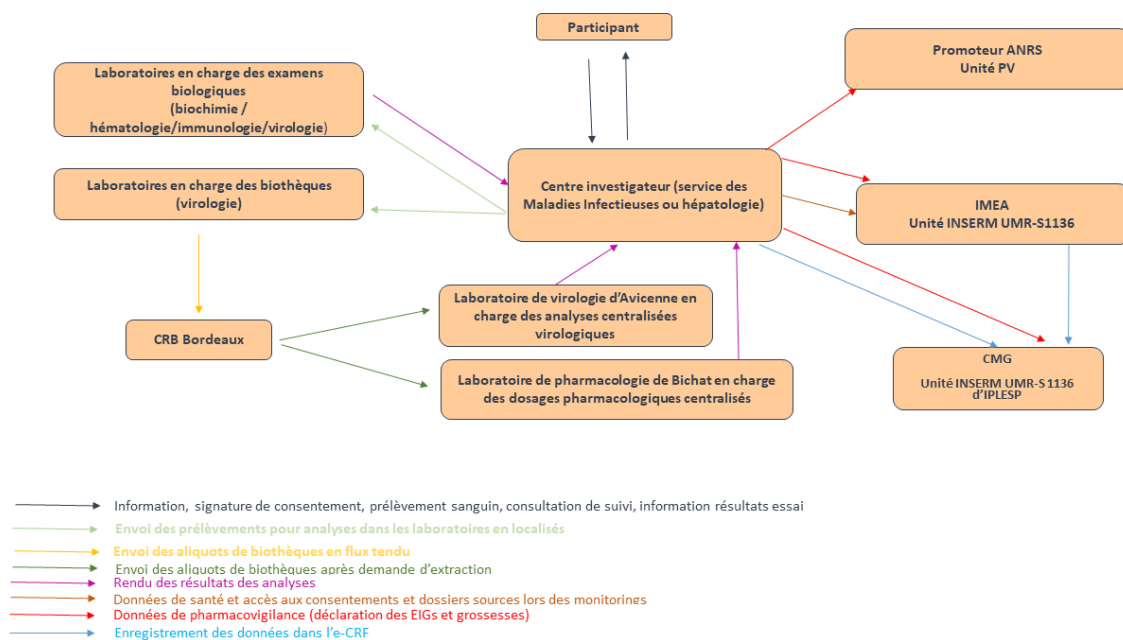
A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

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

|  |                   |  |
|--|-------------------|--|
| <b>Données et des échantillons collectés</b> | <b>Biothèques</b> | <b>ex</b> :Plasma entre S0 et S96 toutes les 12 semaines |
|  | <b>Données</b>    | <b>ex</b> : virologiques et pharmacologiques             |

### Le schéma de la recherche si disponible



### Le calendrier des prélèvements si applicable

| Visite | Pré-inclusion | Randomisation* | Suivis | Visite échec |
|--------|---------------|----------------|--------|--------------|
|--------|---------------|----------------|--------|--------------|

|  |                  | Inclusion                               |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
|--|------------------|---|-----------------------|-----------------------|------------------|------------------------|------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| N°   | 1                | 2                                       | 3                     | 4                     | 5                | 6                      | 7                      | 8                | 9               | 10               | 11              | 12               | 13              | 14               |                  |
| Semaine  | <sup>3</sup> S-4 | S0<br>(maximum 4<br>semaines après S-4) | <sup>3</sup> S4<br>** | <sup>3</sup> S8<br>** | S12<br>**        | <sup>3</sup> S16<br>** | <sup>3</sup> S20<br>** | S24<br>**        | S36<br>***      | S48<br>***       | S60<br>***      | S72<br>***       | S84<br>***      | S96<br>***       |                  |
| DONNEES RECUEILLIES  |                  |   |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| Information-Consentement   | X                |   |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| Vérification éligibilité   | X                | X                                       |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| Consultation médicale (recueil des événements et traitements associés) | X                | X                                       | X                     |                       | X                |                        |                        | X                | X               | X                | X               | X                | X               | X                | X                |
| Examen clinique (Poids, tension artérielle,)                           | X                | X                                       | X                     |                       | X                |                        |                        | X                |                 | X                |                 | X                |                 | X                | X                |
| Fibroscan (datant de moins de 12 mois)                                 | X                |   |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| Hématologie : NFS, Plaquettes  | X                | X                                       | X                     | X                     | X                | X                      | X                      | X                | X               | X                | X               | X                | X               | X                |                  |
| Hémostase : TP, Facteur V  | X                | X                                       | X                     | X                     | X                | X                      | X                      | X                | X               | X                | X               | X                | X               | X                |                  |
| Biochimie : Créatinine, AST, ALT                                       | X                | X                                       | X                     | X                     | X                | X                      | X                      | X                | X               | X                | X               | X                | X               | X                | X                |
| Métabolique : Glycémie, CT, HDL, LDL, TG                               |                  | X                                       |                       |                       |                  |                        |                        | X                |                 | X                |                 | X                |                 | X                |                  |
| Hormonologie : Beta-HCG  | X                | X                                       | X                     | X                     | X                | X                      | X                      | X                | X               | X                | X               | X                | X               | X                |                  |
| Immunologie : CD4, CD8   | X                | X                                       | X                     | X                     | X                | X                      | X                      | X                | X               | X                | X               | X                | X               | X                |                  |
| Virologie : CV VIH, CV VHB   | X                | X                                       | X <sup>off</sup>      | X <sup>off</sup>      | X <sup>off</sup> | X <sup>off</sup>       | X <sup>off</sup>       | X <sup>off</sup> | X <sup>on</sup> | X <sup>off</sup> | X <sup>on</sup> | X <sup>off</sup> | X <sup>on</sup> | X <sup>off</sup> | X <sup>off</sup> |
| Sérologies : VHC   | X                |   |                       |                       | X                |                        |                        | X                |                 | X                |                 | X                |                 | X                |                  |
| Sérologies : VHD et Ag HBe   | X                |   |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| Sérologies : Syphilis, qAgHBs  |                  | X                                       |                       |                       | X                |                        |                        | X                |                 | X                |                 | X                |                 | X                |                  |
| Plasmathèque virologique n°1   |                  | X                                       |                       |                       | X                |                        |                        | X                |                 | X                |                 | X                |                 | X                | X                |
| Plasmathèque pharmacologique n°2                                       |                  | X                                       |                       |                       |                  |                        |                        |                  | X               | X                |                 |                  |                 |                  | X                |
| QUANTITE TOTALE DE SANG  |                  |   |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| <sup>1</sup> Pour les femmes   |                  |   |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| Nbre de tubes  | 9                | 12                                      | 7                     | 7                     | 10               | 7                      | 7                      | 12               | 7               | 13               | 7               | 12               | 7               | 12               | 5                |
| Volume total en mL   | (43 mL)          | (54 mL)                                 | (33 mL)               | (33 mL)               | (50 mL)          | (33 mL)                | (33 mL)                | (58 mL)          | (33 mL)         | (61 mL)          | (33 mL)         | (58 mL)          | (33 mL)         | (58 mL)          | (31 mL)          |
| <sup>2</sup> Pour les hommes   |                  |   |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| Nbre de tubes  | 8                | 11                                      | 6                     | 6                     | 9                | 6                      | 6                      | 11               | 6               | 12               | 6               | 11               | 6               | 11               | 5                |
| Volume total en mL   | (40 mL)          | (51 mL)                                 | (30 mL)               | (30 mL)               | (47 mL)          | (30 mL)                | (30 mL)                | (55 mL)          | (30 mL)         | (58 mL)          | (30 mL)         | (55 mL)          | (30 mL)         | (55 mL)          | (31 mL)          |
| QUESTIONNAIRES   |                  |   |                       |                       |                  |                        |                        |                  |                 |                  |                 |                  |                 |                  |                  |
| Observance   |                  | X                                       |                       |                       | X                |                        |                        | X                |                 | X                |                 | X                |                 | X                |                  |
| PROQOL-HIV   |                  | X                                       |                       |                       | X                |                        |                        | X                |                 | X                |                 | X                |                 | X                |                  |

\* : la randomisation s'effectuera par l'IMEA avant la visite S0 dès les données de la visite S-4 validée

\*\* : visite devant s'effectuer à +/- 7 jours

\*\*\* : visite devant s'effectuer à +/- 14 jours

X<sup>off</sup> : prélèvement fait à la fin des 3 jours d'arrêt de traitement pour les patients randomisés dans le bras 4j/7

X<sup>on</sup> : prélèvement fait à la fin des 4 jours de prise des traitements pour les patients randomisés dans le bras 4j/7

<sup>1</sup> Quantité cumulée pour les femmes en âge de procréer : 644 ML

<sup>2</sup> Quantité cumulée pour les hommes et femmes non concernées par une potentielle grossesse: 602 ML

<sup>3</sup> Visites effectuées dans le cadre de l'essai

### **Les modalités de suivi**

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.

### **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 ou experts indépendants**
  - 3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE ou conseil scientifique**
- Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**