

RESUME DE L'ESSAI

Protocole version 3.0

N°Id-RCB : 2020-A00364-35 / ClinicalTrials Id : NTC05482854

Evaluation de la probabilité de contrôle de l'infection par le VIH lors d'une interruption de traitement antirétroviral (ARV) chez des sujets de la cohorte ANRS CO6 PRIMO traités précocement et qui portent le génotype CMH B35 (B53) Bw4TTC2.

Titre abrégé - Essai ANRS 175 RHIVIERA-01

Promoteur

Inserm-ANRS

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
ANRS | Maladies Infectieuses Émergentes – Agence autonome de
l'Inserm (ANRS)

Investigateur coordonnateur

Pr Cécile GOUJARD

Service de médecine interne et d'immunologie clinique

AP-HP Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre

78, rue du Général Leclerc

9275 Le Kremlin Bicêtre Cedex

Tél. : 01.45.21.79.50 – Fax : 01.45.21.79.34

[Courriel : cecile.goujard@aphp.fr](mailto:cecile.goujard@aphp.fr)

Pays participants : France

Objectifs

Objectif principal

Evaluer la probabilité de contrôle de l'infection par le VIH, définie par une charge virale (CV) < 400 cp/mL, lors d'une interruption analytique du traitement antirétroviral (IAT) chez des participants de la cohorte ANRS CO6 PRIMO traités précocement et qui portent le génotype CMH B35 (53) Bw4TTC2.

Objectifs secondaires

Evaluer :

- L'évolution clinique, immunologique (taux et % de lymphocytes TCD4, TCD8 et ratio CD4/CD8) et virologique (CV) pendant l'IAT et après reprise du traitement chez les patients non contrôleurs ;
- L'évolution des marqueurs d'activation et d'inflammation pendant l'IAT, et après reprise du traitement ;
- L'évolution du réservoir cellulaire viral pendant l'IAT ;
- Les facteurs virologiques et immunologiques associés au contrôle et ceux qui pourraient être prédictifs du contrôle ou de la perte du contrôle : comparaison des niveaux de charge ADN VIH intégré, de transcrits viraux et de charge ARN VIH plasmatique ultrasensible, proportion de

génomés défectifs ; mobilisation, phénotype et fonction des cellules T et cellules NK ; marqueurs d'inflammation ; entre les participants qui vont développer une rémission et les autres ;

- En sciences sociales, documenter :

Les attentes et motivations à participer et leur évolution ; l'anticipation et la compréhension des risques et avantages de la participation ; l'expérience et la perception de la période d'interruption, l'accent étant mis sur l'impact de l'accès à l'information sur les comportements de prévention et la qualité de vie sexuelle ; les motivations et expériences associées au refus de participer

Méthodologie

Essai pilote de preuve de concept, non randomisé, prospectif, multicentrique, national dans lequel l'intervention sera un arrêt du traitement antirétroviral chez des participants de la cohorte ANRS CO6 PRIMO sous traitement efficace depuis la primo-infection VIH et présélectionnés pour porter le génotype identifié.

Nombre de participants prévu : « 20-50 participants »

Critères de jugement

Critère principal :

Pourcentage de contrôleurs post arrêt de traitement (PTC) 6 mois après interruption du traitement évalué par un ARN-VIH plasmatique < 400 cp/mL à S24 (en l'absence de reprise).

Critères secondaires :

- Taux d'acceptation de l'essai par les patients éligibles
- Proportion de patients ayant repris le traitement au cours des 6 premiers mois d'IAT, en fonction du motif de la reprise du traitement
- Critères cliniques et immunologiques :
 - % de patients ayant des symptômes après l'IAT
 - Evolution des lymphocytes TCD4 et CD8 (taux et %), du ratio CD4/CD8 au cours de l'IAT et après la reprise des ARV chez les patients non contrôlés
 - Evolution des niveaux de marqueurs d'inflammation et activation cellulaire au cours de l'IAT et à distance de la reprise du traitement chez les patients retraités
- Critères virologiques :
 - % de patients ayant une CV < 50 copies/mL à 3 et 6 mois d'IAT
 - Evolution de la CV pendant l'IAT et virémie cumulée à 6 mois d'IAT
 - Evolution du niveau d'ADN-VIH total au cours de l'IAT et du niveau d'ADN-VIH intégré en PI et pré-interruption,
 - Evolution des transcrits viraux et niveau avant l'IAT
 - Proportion de génomes intacts en PI et avant l'interruption
 - Niveau de réplication résiduelle avant l'IAT

- Chez les patients qui reprennent leur traitement ARV, % de patients ayant une CV < 50 cp/mL 6 mois après la reprise
- Evolution des marqueurs du VIH dans les fluides génitaux
- Critères pharmacologiques : dosages des concentrations d'ARV réalisés pendant l'IAT
- Critères génétiques :
 - Impact du génotype KIR AA vs B* du participant sur la durée du contrôle et niveau de CV si rebond
- Critères liés au risque de transmission du VIH durant l'IAT :
 - Proportion de patients déclarant utiliser un préservatif au cours des relations sexuelles à chaque visite
 - Proportion de patients rapportant à chaque visite avoir proposé la PrEP chez leurs partenaires
- Impact de l'origine ethnique du participant.
- Proportion de patients satisfaits d'avoir participé et facteurs associés
- Impact de la participation à l'essai sur la vie des participants, en particulier le comportement sexuel (nombre et type de partenaires, pratiques sexuelles, stratégies de réduction des risques) et la qualité de la vie sexuelle
- Progression de l'infection VIH définie par la survenue d'événements cliniques de stade B ou C ou de décès entre S0 et S24
- 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).
- Nombre, nature et délai de survenue des Infections Sexuellement Transmissibles

Population de l'essai

Critères d'inclusion :

- Agé de 18 ans ou plus au moment du consentement.
- Participant inclus et toujours suivi dans un site de la cohorte ANRS CO6 PRIMO.
- Porteur du génotype CMH : un allèle HLA B35 ou B53 ET un allèle HLA A ou B contenant l'épitope Bw4 ET homozygote pour le résidu -21T dans les allèles HLA-B ET hétérozygote ou homozygote pour l'épitope C2 contenu dans les allèles HLA-C.
- Traités par ARV dans les 3 mois suivant l'inclusion dans la cohorte ANRS CO6 PRIMO et pendant au moins 18 mois et ARV non modifiés dans les 3 derniers mois.
- Contrôlé sous traitement antirétroviral : $\geq 90\%$ des CV en dessous du seuil utilisé au moment de la mesure après la réponse virologique initiale.
- Toutes les CV en dessous du seuil au cours des 12 derniers mois.
- Dernière mesure de CD4 sous ARV supérieure à 500/mm³.

- Consentement libre, éclairé et écrit, signé par la personne et l'investigateur au plus tard le jour de la pré-inclusion et avant tout examen réalisé dans le cadre de l'essai (article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique).
- Affilié ou bénéficiaire d'un régime d'assurance maladie (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas considérée comme un régime d'assurance maladie).
- Patient acceptant de participer à l'essai selon les modalités définies.

Critères de non-inclusion :

- CV de plus de 1000 cp/mL sous ARV (après premier contrôle virologique) ou dans le cadre d'une interruption antérieure, spontanée ou programmée, du traitement.
- Patient chez qui l'utilisation du préservatif et/ou la proposition de PrEP au partenaire sera difficile ou impossible.
- Femme en âge de procréer sans contraception efficace ayant un projet de grossesse.
- Femme enceinte.
- Personne sous tutelle ou curatelle ou privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative.
- Antécédent d'événement clinique SIDA (stade C) ou de cancer.
- Infection active par le VHC ou le VHB.
- Tous symptômes ou toutes valeurs biologiques évoquant un trouble systémique (rénal, hépatique, cardio-vasculaire, pulmonaire) ou toutes autres affections médicales, liés au VIH ou non, qui contre-indiquent l'interruption des ARV.
- Infection SARS-CoV-2 diagnostiquée par un test virologique de type PCR ou antigénique récente et/ou associée à une baisse des CD4 et/ou associée à une reprise de la CV VIH dans les 6 derniers mois. Dans cette situation, attendre que les CD4 soient revenus à un taux $> 500/\text{mm}^3$ et une CV < 50 copies/mL consolidés depuis ≥ 6 mois.
- Affection, handicap, résultant d'une infection SARS-CoV-2 quelle que soit l'ancienneté de l'infection SARS-CoV-2.
- Patient participant à un autre essai thérapeutique évaluant d'autres traitements comprenant une période d'exclusion toujours en cours à la pré-inclusion.
- Absence prévue qui pourrait entraver la participation à l'essai (voyage à l'étranger, déménagement, mutation professionnelle imminente...).

Intervention

Arrêt du traitement antirétroviral.

Durée de l'intervention : 72 semaines maximum (48 semaines pour les patients maintenant le contrôle jusqu'à S48 ou durée du contrôle + 24 semaines après la reprise du traitement)

Méthodes d'analyse statistique

L'analyse statistique sera effectuée en intention de traiter sur l'ensemble des patients inclus qui auront débuté l'interruption des ARV.

Le pourcentage de patients contrôleurs c'est-à-dire ayant un ARN-VIH plasmatique < 400 cp/mL à 24 semaines sera comparé à une proportion théorique de 30%. Les patients ayant, dans les 6 mois suivant l'interruption thérapeutique, repris les ARV ou sans ARN VIH disponible dans une fenêtre autour de S24 seront considérés comme non-contrôleurs. A partir de 20 patients, la puissance sera au minimum de 75% pour montrer que le pourcentage de contrôleurs est d'au moins 30% (test binomial exact unilatéral, alpha= 5%) avec un pourcentage de contrôleurs attendu de 55%.

Etudes ancillaires

Elles seront réalisées sur les 30 premiers participants en métropole, excepté la quantification de l'ARN-VIHus, l'ADN-VIH total et des transcrits VIH qui sera réalisée chez l'ensemble des sujets inclus.

- **Études virologiques :**

- Quantification de : ARN-VIH plasmatique, ADN-VIH total et intégré, et transcrits VIH intracellulaires par qPCR ultrasensibles.
- Evaluation de la proportion et de la quantité de génomes intacts par séquençage complet du génome. Cette technique repose sur une dilution limitée de l'ADN-VIH suivie d'une amplification du génome complet par PCR (9 000 pb) suivie d'un séquençage à haut débit sur MiSeq (NanoV2). Les analyses bioinformatiques seront utilisées pour : la reconstruction des haplotypes par assemblage de novo des lectures (algorithme de Spades), l'alignement sur la séquence de référence HXB2 (algorithme de minimap), l'analyse de l'intégrité du génome (recherche de délétions larges, hypermutations (hypermut - application Los Alamos), codons d'arrêt, lecture des décalages de phase).

- **Études immunologiques :**

- 1) Réponses cellulaires

- Analyse de l'expression de surface des marqueurs d'activation, de différenciation et de maturation des cellules NK.
- Analyse de la capacité des cellules NK à bloquer l'infection par le VIH dans des co-cultures autologues avec des cellules T CD4+.
- Analyse du phénotype d'activation et de différenciation des cellules T CD8+ spécifiques du VIH identifiées par des tétramères et de la capacité des cellules T CD8+ à éliminer les cellules T CD4+ autologues infectées in vitro.

- 2) Réponses humorales

- Quantification par ELISA des titres d'IgG (y compris les sous-classes d'IgG IgG1 à IgG4) et d'IgA dans les sérums de patients contre les protéines p24, gp140 trimériques du clade A (UG037), B (YU-2) et C (ZM96), trimères BG505.664 SOSIP du clade A et sous-unités protéiques, sous-unités protéiques gp120 et gp41.
- Etude de l'activité de neutralisation in vitro des fractions d'IgG et d'IgA purifiées des participants à l'aide d'un panel de pseudovirus représentatifs (n = 5 à 24).

- Quantification et analyses immunophénotypiques des populations de cellules B spécifiques de la protéine d'enveloppe du VIH-1.

3) Marqueurs plasmatiques d'inflammation et intégrité de la barrière intestinale

Quantification par ELISA classique ou ultrasensible à partir du plasma des participants : IFN α , TGF β , IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IP-10, DPPIV, I-FABP, citrulline, sCD14, sCD163, TNF- α , Reg3).

4) Etude complémentaire du compartiment lymphocytaire chez les patients en rebond viral suite à l'arrêt du traitement

- Immunophénotypage et test fonctionnel des cellules T CD8 spécifiques ou non du VIH
- analyse des marqueurs d'inflammation.

Calendrier prévisionnel

Date de début de l'essai : 4^{ème} trimestre 2022

Durée des inclusions : 52 semaines

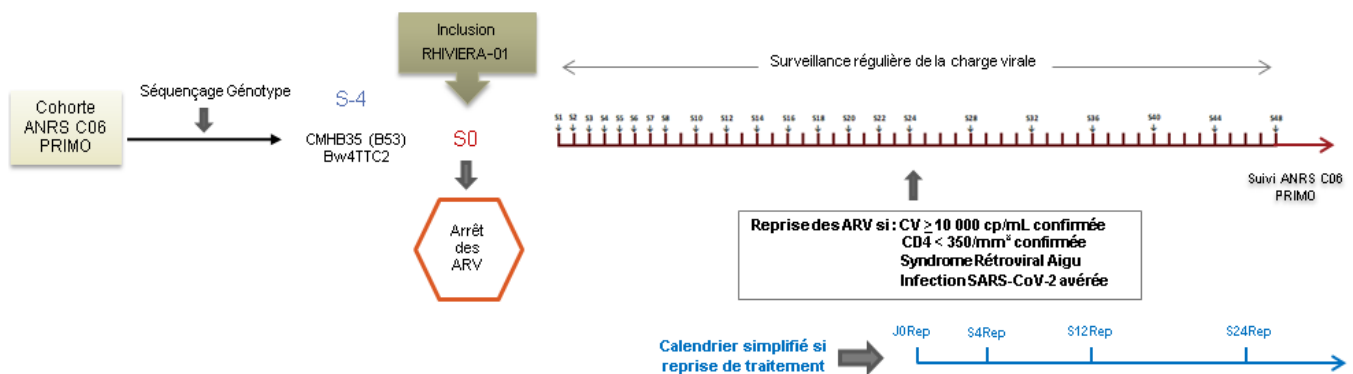
Durée de participation : 48 semaines chez les patients contrôles post arrêt de traitement ; au plus tard 24 semaines après la reprise du traitement chez les patients présentant un rebond viral justifiant la reprise des ARV, soit une durée maximum de 48 + 24 = 72 semaines.

Durée totale prévue de l'essai : 150 semaines (52 semaines pour les inclusions + 72 semaines de suivi + 6 mois pour les analyses après le dernier suivi du dernier participant)

Date prévue dernier suivi du dernier participant : 4^{ème} trimestre 2024

Fin d'essai : dernier suivi du dernier participant + 6 mois : 2nd trimestre 2025

Schéma de l'essai



Le schéma de l'essai comporte deux parties :

- La première partie d'une durée de 24 semaines permettant l'évaluation du critère principal.
- La seconde partie d'une durée de 24 à 48 semaines maximum permettant l'étude de la durabilité du contrôle virologique ou, en cas de rebond viral, l'étude de la réponse au traitement réintroduit.