

---

## **ESSAI ANRS 176 RHIVIERA-02**

Essai randomisé de phase II visant à évaluer l'impact sur le contrôle viral, après interruption du traitement ARV, de deux anticorps neutralisants à large spectre spécifiques du VIH-1 (bNAbs) vs. Placebo, en plus d'un traitement ARV

---

**Titre court** : Essai ANRS 176 RHIVIERA-02

**Promoteur**

**Inserm-ANRS**

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

ANRS| Maladies Infectieuses Émergentes – Agence autonome de l'Inserm

---

**Investigateur coordonnateur**

Pr Cécile GOJJARD

Service de médecine interne et d'immunologie clinique

AP-HP Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre

78, rue du Général Leclerc

94275 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)

---

**Centres Investigateurs**

France, Ile-de-France

---

**Objectifs**

**Objectif principal**

Déterminer si l'administration d'un traitement par deux anticorps neutralisants à large spectre et avec une longue durée d'action, spécifiques du VIH-1 (3BNC117-LS & 10-1074-LS (bNAbs)), en combinaison avec un traitement antirétroviral (ARV), chez des personnes présentant une primo-infection (PI) par le VIH-1 (aiguë/précoce), versus un traitement ARV seul, entraîne une prolongation du contrôle de l'infection par le VIH, après interruption programmée du traitement ARV (ATI), 52 ou 76 semaines après son initiation.

**Objectifs secondaires**

- Evaluer la tolérance de la perfusion en intraveineuse (IV) des bNAbs ;
- Etudier, après perfusion des bNAbs, sous traitement ARV, pendant l'interruption analytique du traitement ARV (ATI) et après reprise éventuelle du traitement ARV chez les participants non contrôleurs l'évolution clinique, immunologique et virologique des participants, des marqueurs d'activation et d'inflammation et du réservoir cellulaire viral.
- Etudier les facteurs liés au contrôle de la charge virale pendant l'interruption analytique du traitement ARV ;
- En sciences sociales, étudier :

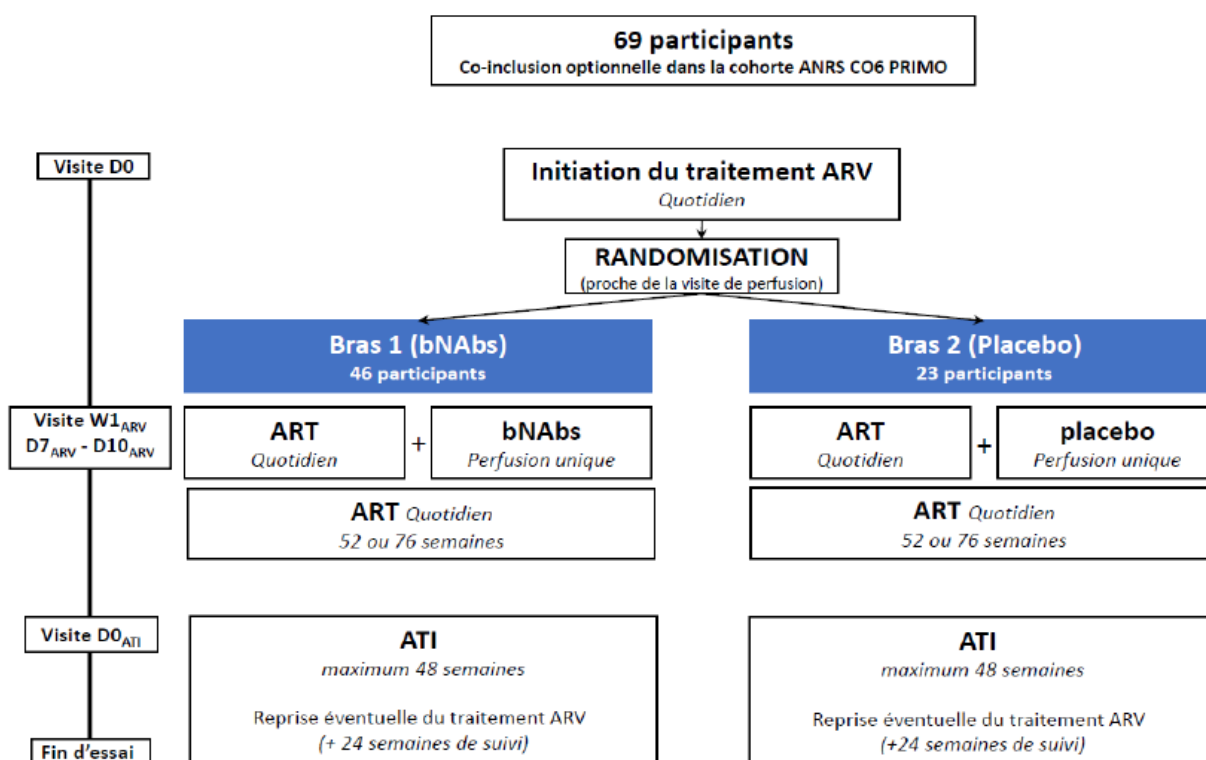
- Les attentes et motivations à participer et leurs évolutions après avoir expérimenté cette participation,
- L'anticipation et la compréhension des risques et bénéfices associés à la participation,
- L'expérience de participation et la satisfaction vis-à-vis de l'information délivrée tout au long de l'essai,
- La perception et le vécu de la période d'interruption du traitement ARV, en mettant l'accent sur l'impact sur les comportements de prévention et la qualité de vie sexuelle,
- Les motivations et expériences associées au refus de participation.

## Méthodologie

Essai de preuve de concept, de phase II, randomisé en double aveugle, contre placebo, national multicentrique, chez des participants diagnostiqués pour le VIH-1 en primo-infection.

Les participants initieront un traitement ARV (D0) et recevront, entre D7<sub>ARV</sub> et D10<sub>ARV</sub> inclus, une perfusion en IV d'anticorps neutralisants (3BNC117-LS & 10-1074-LS) ou de placebo (solution saline). En cas de réponse virologique et en l'absence de contre-indication médicale, ils arrêteront leur traitement ARV 52 ou 76 semaines après initiation.

## Design



## Critères de jugement

### Critère principal :

Pourcentage de participants contrôles post arrêt de traitement ARV (PTC), 24 semaines après ATI évalué par un ARN-VIH-1 plasmatique < 400 cp/mL, en l'absence confirmée de traitement ARV.

## **Critères secondaires :**

- Tolérance de la perfusion en IV des bNABs ;
  - Proportion de participants ayant repris le traitement ARV au cours des 24 premières semaines d'interruption analytique du traitement ARV, en fonction du motif de reprise du traitement ARV ;
  - Délai jusqu'à la reprise éventuelle de traitement ARV pour les participants non contrôleurs ;
  - Critères cliniques et immunologiques pendant le suivi dans l'essai ;
  - Critères virologiques, immunologiques et pharmacologiques au cours du suivi dans l'essai ;
  - Critères liés au risque de transmission du VIH-1 durant l'ATI :
    - o Proportion de participants déclarant utiliser un préservatif au cours des relations sexuelles au cours du suivi dans l'essai,
    - o Proportion de participants rapportant avoir proposé la PrEP à leurs partenaires au cours du suivi dans l'essai,
  - Critères en sciences sociales :
    - o Proportion de participants satisfaits d'avoir participé et facteurs associés,
    - o Impact de la participation à l'essai sur la qualité de vie et la qualité de vie sexuelle des participants.
- 

## **Population de l'essai**

### **Critères d'inclusion :**

- Participants ayant un diagnostic confirmé de primo-infection VIH-1 (PI), symptomatique ou asymptomatique;
- Agé de 18 ans ou plus, et de moins de 70 ans, au moment du consentement ;
- Acceptant l'utilisation d'une contraception efficace de l'inclusion jusqu'à la fin du suivi dans l'essai. Cela implique également le don de sperme pour les participants de sexe masculins ou femmes transgenres ;
- Absence de grossesse en cours ;
- Consentement libre, éclairé et écrit, signé par la personne et l'investigateur ;
- Affilié ou bénéficiaire d'un régime d'assurance maladie (Article L1121-11 du Code de la Santé Publique).
- Participant acceptant de participer à l'essai selon les modalités définies (déplacement et interruption du TARV ;
- Participant acceptant la vaccination contre la COVID-19 avant l'interruption du traitement ARV selon les recommandations en vigueur.

Les participants à l'essai se verront proposer une co-inclusion dans la cohorte ANRS CO6 PRIMO.

### **Critères de non-inclusion :**

- Participation à tout autre essai clinique d'un agent expérimental ou à toute étude interventionnelle ou non interventionnelle nécessitant des prises de sang supplémentaires. La participation à une étude observationnelle sans prélèvement de sang supplémentaire est autorisée ;
- Participant chez qui l'utilisation du préservatif ou la proposition de PrEP au partenaire sera difficile ou impossible ;

- Femme ou homme transgenre enceinte ou allaitante ;
- Personne sous tutelle ou curatelle ou privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative ou sous sauvegarde de justice ;
- Toute affection ou infection active concomitante, dont le VHC, le VHB, le SARS-CoV-2 ou infection à M. tuberculosis active connue ;
- Antécédent de maladie cardiaque ischémique ou d'accident vasculaire cérébral ;
- Antécédent actuel ou passé de cancer, à l'exclusion des cancers épidermoïdes de la peau ;
- Antécédent ou atteinte active connue d'affection inflammatoire neurologique ou ophtalmique ;
- Toute affection médicale qui contre-indiquerait l'interruption des ARV ;
- Affections simultanées ou antérieures empêchant la perfusion d'anticorps monoclonaux ;
- Antécédents de corticostéroïdes systémiques, d'anticancéreux et d'immunosuppresseurs au cours des six derniers mois ;
- Antécédents de réaction grave à un vaccin ou à une perfusion de médicament ou antécédents de réactions allergiques graves ;
- Personnes présentant une quelconque contre-indication (dont réaction d'hypersensibilité) à la perfusion de 3BNC117-LS et 10-1074-LS ;
- Taux de prothrombine < 50% ;
- DFG < 60mL/mn (CKD-EPI) ;
- ASAT ou ALAT ou bilirubine (totale et conjuguée)  $\geq 10$  fois la limite supérieure de la normale.
- Patient porteur d'une souche virale VIH-2 isolée ;
- Absence prévue qui pourrait entraver la participation à l'essai (voyage à l'étranger, déménagement, mutation professionnelle imminente...).

---

## **Méthodes statistiques**

---

En supposant que le pourcentage de contrôleurs post-traitement (PTC) sera de 40% dans le bras 1 (groupe bNAbs) et de 5% dans le bras 2 (groupe placebo), avec un ratio de participants dans les deux groupes fixé à 2:1, 46 participants dans le bras 1 et 23 participants dans le bras 2 sont nécessaires pour effectuer une comparaison statistique avec un seuil de signification de 0,05 et une puissance d'au moins 79%. Les analyses de tolérance et d'efficacité seront effectuées sur la population en Intention de traiter modifiée (ITTm) qui comprend tous les participants randomisés ayant reçu la perfusion du traitement de l'étude.

---