

Essai ANRS 12169

Evaluation de trois stratégies de traitement

antirétroviral

de 2^{ème} Ligne en Afrique

(Dakar, Bobo Dioulasso et Yaoundé)



« 2LADY »

2LADY

Essai *multicentrique* de *phase III* de *non infériorité*, *randomisé*, sans insu sur les traitements comparant l'efficacité virologique et la tolérance de 3 lignes de traitement antirétroviral, pendant 48 semaines, chez des patients infectés par le VIH-1 *en échec d'une première ligne d'antirétroviraux*, au Cameroun, Sénégal et Burkina Faso.

450 patients dont 300 au Cameroun, 75 au Sénégal et 75 au Burkina Faso

RATIONNEL (1)

- Problématique des ARV de 2^e ligne
 - Monitoring clinique et immunologique = retard de changement de ligne = accumulation de résistances
 - Environ 5 fois plus chers => non disponibilité
- Mise à l'échelle nécessaire des ARV de 2^e ligne
 - Cohortes de plus en plus anciennes
 - Outils de monitoring plus performants
 - Énorme plaidoyer pour baisse des prix

RATIONNEL (2)

- Afrique du sud: 16,7% des sujets sous 2^e ligne après 4 ans (échec = 2 CV > 5000 copies/ml)
- Schémas recommandés par l'OMS non évalués dans pays à ressources limitées (2006)
 - TDF + 3TC ou FTC + IP/r
 - ABC + ddI + IP/r \pm 3TC (si Ag HBs positif)

OBJECTIF PRINCIPAL

Réponse virologique (ARN VIH
plasmatique < 50 copies/ml) à 48
semaines dans trois groupes de patients
recevant trois associations
antirétrovirales différentes

OBJECTIFS SECONDAIRES

Efficacité:

- évolution clinique
- réponse virologique à 24 semaines et 48 semaines
- réponse immunologique

Tolérance

Observance

COMPARAISON

- **Bras A:** emtricitabine/tenofovir + lopinavir/ritonavir (5 cp en 2 prises)
- **Bras B:** didanosine + abacavir + lopinavir/ritonavir (6/7 cp en 3 prises) + *lamivudine 150 mg si AgHBs positif*
- **Bras C:** emtricitabine/tenofovir + darunavir 400mg + ritonavir 100 mg (4 cp en 1 prise)

CRITERES D'INCLUSION

- Patient âge ≥ 18 ans
- Infection par le VIH-1 quelque soit le stade clinique et le taux de CD4
- Patient en échec d'une première ligne de traitement (2 X CV >1.000) par 1 NNRTI + 2 NRTI après au moins 6 mois de traitement sans interruption, ni modification.
- Observance satisfaisante (>80%) au traitement de 1^{ère} ligne
- Patient acceptant de ne prendre aucun médicament associé pendant la durée de l'essai sans en aviser l'investigateur.
- Consentement éclairé signé au plus tard à J-15
- Pour les femmes en âge de procréer : test de grossesse négatif, n'ayant pas de projet de grossesse et s'engageant à utiliser une contraception mécanique (associée ou non à une contraception hormonale) efficace pendant l'essai.

CRITERES DE NON INCLUSION

- Infection par le VIH-2 ou le VIH-1 groupes O ou N ou présentant une double séropositivité VIH1+2
- Déficience du patient
- Participation à tout autre essai clinique
- Présence d'une infection opportuniste en cours non stabilisée ou de toute pathologie grave ou évolutive.
- Traitement de première ligne par inhibiteur de protéase, abacavir, ténofovir ou didanosine
- Traitement en cours par rifampicine
- Insuffisance hépatique sévère (TP<50%)
- ALAT > 3 x LSN
- Clairance de la créatinine < 50 ml/min
- Hb ≤ 8 g/dl, Plaquettes < 50.000 cellules/mm³ Polynucléaires neutrophiles < 500 cellules/ mm³
- Grossesse ou allaitement

APPROVISIONNEMENT EN ARV

- Médicaments disponibles dans le PN
- TDF/FTC: fourni gratuitement par Gilead
- Darunavir + Etravirine: fournis gratuitement par Janssen-Cilag
- Ritonavir: acheté et fourni gratuitement par Janssen-Cilag
- En période post essai: «Etude Roll-over » Darunavir et Etravirine fournis gratuitement pendant deux ans (en cas de non accessibilité des molécules par les PNLs) par Janssen-Cilag

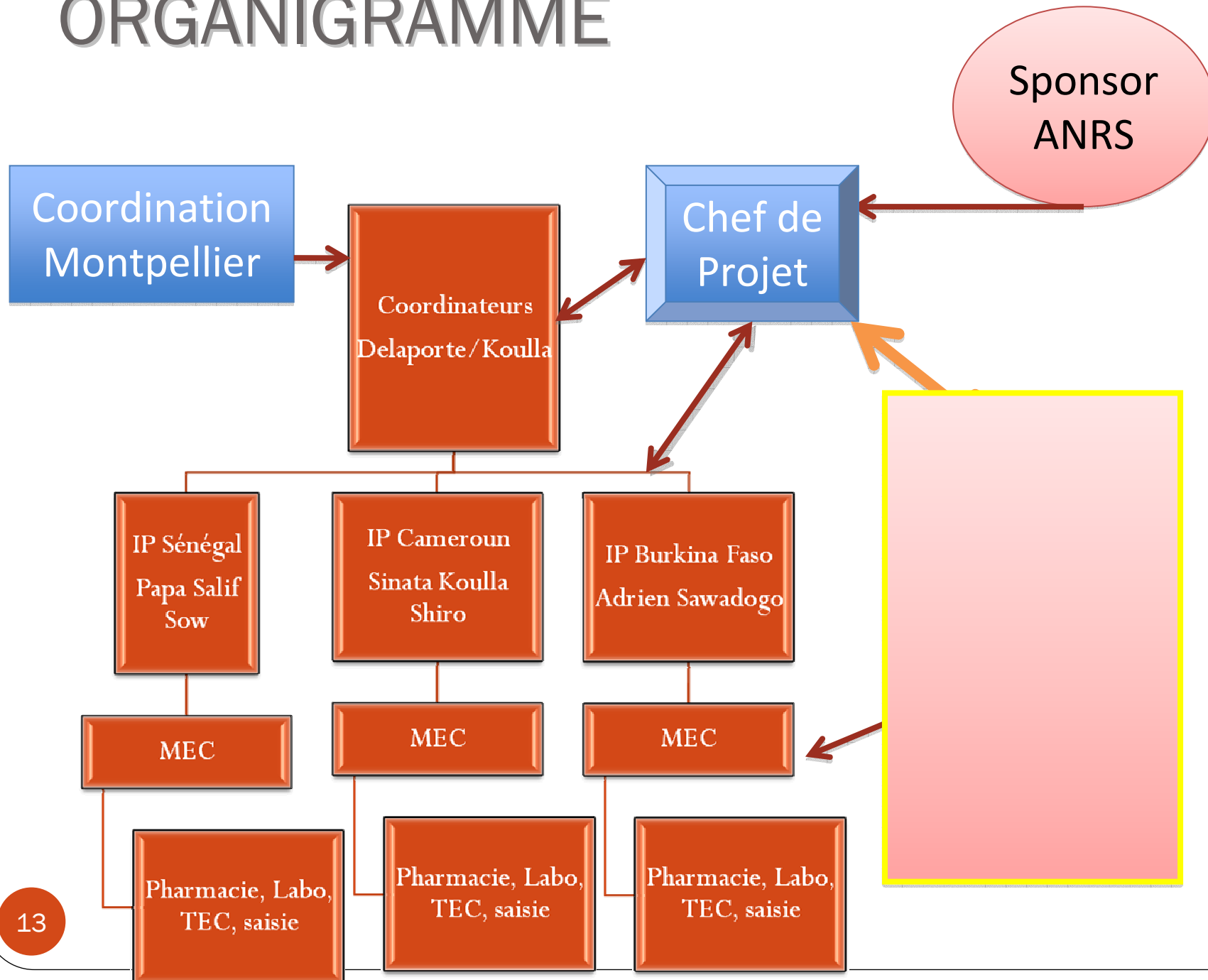
CHRONOGRAMME

- J-45 (information, soutien observance, évaluation)
- J-15 (consentement, clinique, CV, biologie)
- J0 (bilan clinique, biologique, randomisation, dispensation, étude socio-économique)
- S2 (visite de soutien à l'observance, évaluation clinique)
- S4, S12, S24, S36 et S48
(clinique, biologique, virologique et observance)
- Après S48: suivi tous les six mois jusqu'à la fin de l'étude

PRISE EN CHARGE

- Consultations par des spécialistes 5j/7
- Disponibilité TEC et Médiateur associatif
- Prise en charge des consultations cliniques, des examens biologiques, des médicaments et du transport pendant l'étude.

ORGANIGRAMME



ECHEANCIER

- Début de l'essai: 3ème trimestre 2009
- Période d'inclusion: 24 mois maximum
- Durée de suivi pour chaque patient: jusqu'à la date anniversaire des 3 ans de l'étude (min. 48 semaines)
- Randomisation:
 - Centre Investigateur
 - Stratification sur la charge virale à la pré inclusion:
 - ≤ 5000 copies/ml
 - > 5000 copies/ml
- Premiers résultats pour le critère de jugement principal (S48): fin 2011

ETAT D'AVANCEMENT

- Mise en place des équipes et d'outils: profils de postes, répertoires, étiquettes etc...
- Réception des ARV
- Formation sur les bonnes pratiques cliniques
- Formation de deux techniciens d'étude
- Guide de procédures par pays
- Réunion de coordination toutes les 3 semaines

ETAT D'AVANCEMENT

- Début des inclusions 03/03/2010 au Sénégal
- 201 Dossiers préscreenés
- 45 patients retenus après préscreening
- 25 patients screenés :
 - 9 exclus pour:
 - CV < 1000, observance, génotypage,
 - 1 en attente des résultats de CV
- **15 inclus**

ETAT D'AVANCEMENT

- 15 patients inclus: 11 au CTA et 04 au CRCF
 - Bras A : 4
 - Bras B : 5
 - Bras C : 6
- Suivi au 10/06/2010
 - 14 visites de S2
 - 13 visites de S4
 - 5 visites de S12

ENSEIGNEMENTS

- Importance de l'appui à l'observance de façon continue
- Pluridisciplinarité et travail en équipe
- Importance du monitoring pour agir de façon efficace et efficiente
- Transfert de compétences (TEC)
- Difficultés liées à l'approvisionnement d'ARV et à la réalisation de la CV

REMERCIEMENTS

- ANRS
- Gilead
- Janssen-Cilag
- Investigateurs, Co- investigateurs, TEC, Médiateurs associatifs, laboratoires (CTA, CRCF, LBV), Pharmacie
- Patients
- CNLS , DLSI
- Sites de recrutement.....

MERCI DE VOTRE ATTENTION