

## ANRS 136 MONOI

Essai randomisé de non-infériorité comparant la capacité à maintenir le succès virologique d'une stratégie de traitement simplifié par une monothérapie d'inhibiteur de protéase boosté, le darunavir/r (TMC114/r), par rapport au maintien d'une trithérapie comportant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés au darunavir/r (TMC114/r) chez des patients infectés par le VIH-1, en succès immunovirologique.

Promoteur	ANRS
Durée des pré-inclusions	5 mars 2007-3 avril 2008. Inclusions terminées juin 2008
Equipe de coordination	
Investigateur coordonnateur	C. Katlama (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
Co-investigateur coordonnateur	C. Duvivier (Hôpital Necker, Paris) M-A. Valantin (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
Virologie	V. Calvez (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
Pharmacologie	G. Peytavin (Hôpital Bichat, Paris)
Pharmacie coordinatrice	A-M. Taburet Hôpital de Bicêtre; le kremlin Bicêtre)
Méthodologie, statistique	P. Flandre (Inserm UMR S720, Paris)
Chef de projet	M. Genin (Inserm UMR S720, Paris)
Objectif	<i>Principal</i> : Evaluer la capacité à maintenir le succès virologique, c'est à dire l'absence d'échec virologique défini par la survenue de deux valeurs successives de charge virale (CV) > 400 copies/ml, d'une stratégie de monothérapie d'IP boosté avec le darunavir versus le maintien d'une trithérapie comprenant 2 INTI + darunavir/r, chez des patients infectés par le VIH-1, ayant une charge virale indétectable de façon prolongée. <i>Secondaires</i> : Comparer entre les 2 groupes la proportion de patients ayant un CV < 50 cp/ml, entre 50 et 400 cp/ml et > 400 cp/ml ; le délai d'apparition d'échec viro ; le profil des mutations de résistances apparues au cours de l'essai ; la proportion de patients arrêtant la stratégie attribuée et le délai de cet arrêt ; l'évolution des lymphocytes CD4 ; l'incidence des effets indésirables ; l'évolution du métabolisme glucido-lipidique ; l'évaluation de la CV J0, S48, S96 au sein du compartiment génital masculin (40 patients) ; l'évolution de la répartition des graisses (160 patients amdt 3) ; l'évolution de l'observance et des symptômes ressentis par autoquestionnaires. La proportion de patients ayant un ARN VIH < 50 cp/ml après réintroduction des INTI en cas d'échec virologique dans le bras monothérapie d'IP. Facteurs prédictifs du taux de succès.
Méthodologie	Etude de non infériorité de phase III, multicentrique (34 centres), prospective, randomisée, sans insu
Durée de l'essai	Phase d'inclusion : 18 mois Durée du suivi par patient : 96 semaines + 9 mois (amdt 3)
Critères d'inclusion	Patient(e) VIH + ; ≥18 ans ; trt ARV ≥18 mois, comportant 2INTI+IP ou 2INTI+INNTI ou 3 INTI ; CV < 400 cp/ml, ≥18 mois avant l'entrée dans l'étude avec au moins 4 CV < 400 cp/ml ; absence d'antécédent d'échec viro sous IP défini par 2 CV > 1000 cp/ml ; <i>nadir des CD4</i> > 50/mm <sup>3</sup> (amdt1) ; CV < 50 cp/ml à l'entrée dans l'étude ; CD4 > 200/mm <sup>3</sup> , ≥6 mois ; patient n'ayant jamais reçu de darunavir ; β HCG - pour la femme en âge de procréer et utilisation d'une contraception mécanique lors des rapports sexuels ; affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ; consentement signé.
Critères de jugement	<i>Principal</i> : Proportion de patients en succès virologique, c'est-à-dire n'ayant pas de CV > 400 copies/ml sur deux prélèvements consécutifs à 2 semaines d'intervalle, au cours des 48 premières semaines de l'étude. <i>Secondaires</i> : efficacité immuno-virologique, survenue d'événements cliniques, arrêt de la stratégie, évaluation de la tolérance clinique et biologique du darunavir, de la répartition des graisses (Dexa évalué 160 patients), du bilan osseux par Dexa hanches rachis à S96 (amdt 3), du bilan métabolique, de la toxicité mitochondriale, pharmacologique, de l'observance et des symptômes ressentis.
Sujets inclus / attendus	225 / 220.
Traitement	Darunavir 400mg et 300mg fourni par Janssen-Cilag division Tibotec Les patients entrant dans l'essai à S-10 sont des patients qui reçoivent une trithérapie faite de 2 INTI + IP ou 2 INTI + INNTI ou 3 INTI. PHASE I : de S-10 à J0, à S-8 est introduit le darunavir/r (600/100mg x 2/jour) en substitution de l'IP ou de l' INNTI ou du 3 <sup>e</sup> INTI, combiné à la poursuite des 2 INTI présents dans le traitement. PHASE II : de J0 à S96 les patients ayant une charge virale < 50 copies/ml à S-4 et n'ayant pas eu d'intolérance au darunavir/r pendant les 4 premières semaines reçoivent par tirage au sort (ratio1:1): soit la monothérapie de darunavir/r, soit le maintien de la trithérapie 2 INTI+ darunavir/r. <i>A partir de S48, si la charge virale est toujours &lt; 50 cp/ml le darunavir sera administré à raison de 800mg une fois par jour soit 2 comprimés à 400mg associés à un comprimé de ritonavir (Norvir ®) à 100mg (amdt 2)</i>
Dernière version du protocole	V5.0 du 02/02/2009 intégrant les amendements 1, 2 et 3
Pour information	Pr. Christine Katlama Dr. C. Duvivier Dr. MA. Valantin Service des Maladies Infectieuses Hôpital Pitié-Salpêtrière 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75013 Paris Tél. : 01 42 16 01 42 Fax : 01 42 16 01 26 christine.katlama@psl.aphp.fr claudine.duvivier@nck.aphp.fr marc-antoine.valantin@psl.aphp.fr  Philippe Flandre Dominique Costagliola Inserm UMR S720 et Université Pierre et Marie Curie 56, boulevard Vincent Auriol BP 335 75625 Paris Cedex 13 Tél. : 01 42 16 42 62 Fax : 01 42 16 42 61 dominique.costagliola@ccde.chups.jussieu.fr <a href="mailto:pflandre@ccde.chups.jussieu.fr">pflandre@ccde.chups.jussieu.fr</a>