

OBJET : Essai clinique pour le VIH-1

Chère consœur, cher confrère,

Je suis l'investigateur principal de l'étude Illuminate HTE, un essai clinique randomisé de phase 3 qui évalue un médicament expérimental combinant la doravirine et l'islatravir (DOR/ISL) pris à dose fixe une fois par jour par voie orale par des patients atteints par le VIH-1 qui ont déjà suivi de nombreux autres traitements et que ne répondent pas à leur traitement antirétroviral (TAR) actuel. Je vous invite à me référer des patients susceptibles d'être éligibles pour participer à l'étude.

À propos du médicament expérimental par voie orale

Le médicament expérimental (DOR/ISL) est un agent administré par voie orale une fois par jour qui combine deux médicaments, l'islatravir – le premier médicament d'une nouvelle classe d'antirétroviraux (TAR) – et la doravirine. La combinaison DOR/ISL est reconnue, entre autres, pour son effet puissant, sa barrière très efficace contre la résistance, son profil de pharmacodynamie favorable et sa demi-vie prolongée.

- L'islatravir est le premier inhibiteur nucléosidique de la translocation de la transcriptase inverse (NRTTI). Il agit selon deux mécanismes distincts – *l'inhibition de la translocation et l'effet retard sur la terminaison des chaînes* – pour prévenir la réplication du VIH.
- La doravirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (NNRTI) récemment approuvé. Elle s'est avérée être efficace et bien tolérée, tout en ayant une faible probabilité de sélection à la résistance virale *in vivo*.

D'après les premières données cliniques obtenues, cette combinaison novatrice de 2 TAR administrée une fois par jour peut offrir aux patients un profil d'efficacité comparable à celui du traitement standard contre le VIH qui combine 3 médicaments, tout en ayant une barrière à la résistance potentiellement supérieure.

Principaux critères d'éligibilité

1. Participants des deux sexes ; ceux de moins de 18 ans doivent peser au moins 35 kg. Il n'y a aucune restriction de poids pour les adultes de 18 ans ou plus (pour les participants qui ne sont pas majeurs, il faudra obtenir une autorisation de leurs parents ou tuteurs).
2. Test positif au VIH-1 avec un ARN du VIH-1 ≥ 500 copies/ml.
3. Reçoit le même TAR de base depuis 3 mois au moins.
4. A au moins une résistance triple (NRTI, NNRTI, plus PI ou InSTI) ; une résistance à 2 agents antirétroviraux d'une même classe au moins indique une résistance à cette classe.
Remarque : pour déterminer la résistance à la classe NRTI, la résistance au FTC (emtricitabine) et au 3TC (lamivudine), la résistance associée à la mutation M184V/I doit comprendre une mutation supplémentaire au moins de la résistance aux NRTI.
5. Ne lui reste plus que 2 traitements antirétroviraux actifs au plus, toutes classes d'ART confondues, pouvant être combinés efficacement pour former un schéma posologique viable qui remplit les critères de résistance, de tolérabilité, d'innocuité, d'accès ou d'acceptabilité par le participant.
6. Utilise un contraceptif pour prévenir toute grossesse (pour les femmes en âge de procréer uniquement).
7. N'est pas infecté(e) par le VIH-2.
8. N'a pas d'infection concomitante au VHB et n'est pas actuellement sous traitement contre le VHB.
 - A. Les participants atteints d'une infection concomitante au VHB qui prennent actuellement un traitement antiviral par voie orale contre l'hépatite B (comme ténofovir, entécavir, telbivudine, adéfovir, lamivudine, etc.) sont éligibles pour participer à l'étude et doivent continuer à prendre leur traitement contre le VHB pendant toute la durée de l'étude
 - B. L'infection chronique au VHC et le traitement au moyen de thérapies antivirales à action directe ne représentent pas un critère d'exclusion, pour autant que la fonction hépatique du participant soit stable (selon les tests) et que la fonction synthétique du foie ne soit pas perturbée de manière significative.
9. Ne peut pas prendre ou devoir prendre d'immunosuppresseur systémique ni d'immunomodulateur (la prise de corticostéroïdes sur des périodes limitées, par exemple pour traiter une crise d'asthme, est permise).
10. Ne peut pas prendre des inducteurs forts ou modérés du cytochrome P450 3A (CYP3A).
11. Ne peut pas prendre de pentostatine.



12. Ne peut pas prendre de doravirine suite à l'échec du traitement antirétroviral actuel.

13. Ne peut prendre ni éfavirenz, ni étravirine, ni névirapine.

Remarque : InSTI = Inhibiteur de transfert de brin d'intégrase, NRTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, NNRTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, PI = Inhibiteur de la protease

Des critères supplémentaires pourraient s'appliquer.

Plan de l'étude

L'étude Illuminate HTE est un essai clinique randomisé de phase 3 qui évalue un médicament expérimental combinant la doravirine et l'islatravir (DOR/ISL) pris à dose fixe une fois par jour par voie orale par des patients infectés par le VIH-1 qui ont déjà suivi de nombreux autres traitements et que ne répondent pas à leur traitement antirétroviral (TAR) actuel.

La participation s'étend environ sur 112 semaines et comprend 17 visites au site de l'étude.

Phase de l'étude	Durée	Visites	Description
Sélection	Jusqu'à 60 jours	2-3	Détermination de l'éligibilité pour participer à l'étude et confirmation d'une infection au VIH-1
Partie 1	1 semaine	1	Les participants sont randomisés dans 4 groupes dans un rapport 1:2:1:1. Groupe 1 : ISL 1x/jour + échec du TAR de fond Groupe 2 : DOR 1x/jour + échec du TAR de fond Groupe 3 : DOR/ISL 1x/jour + échec du TAR de fond Groupe 4 : Placebo 1x/jour + échec du TAR de fond
Partie 2	96 semaines	12	Tous les participants recevront DOR/ISL 1x/jour + traitement de fond optimisé (TFO)
Suivi*	6 semaines	1	Évaluation de l'état de santé général

*À la fin de la Semaine 97, en supposant que le développement du DOR/ISL se poursuive, les participants pour qui les investigateurs déterminent que prolonger le traitement leur serait bénéfique, auront l'option de continuer à recevoir DOR/ISL sans interruption (par ex. dans le cadre d'une extension de l'étude), tant qu'il sera disponible localement. Les patients qui continuent à prendre DOR/ISL ne passeront pas à la phase de suivi.

Exigences pour les participants

- Se présenter à toutes les visites de l'étude (17 visites au maximum)
- Prendre le traitement jusqu'au bout, soit pendant 96 semaines
- Remplir des questionnaires
- Utiliser un moyen de contraception approuvé pour ne pas tomber enceinte (pour les femmes en âge de procréer uniquement)

Si vous avez un patient qui pourrait profiter de l'étude, veuillez contacter l'attaché de recherche clinique aux coordonnées suivantes : [Coordonnées]

Si votre patient remplit les critères d'éligibilité de l'étude et décide de participer, il continuera de recevoir ses soins médicaux de routine chez vous. Avec la permission de votre patient, nous pourrions vous tenir au courant de ses progrès durant l'étude. Je reste à votre disposition pendant toute la durée de l'étude si vous souhaitez me consulter.

Merci d'avance de bien vouloir prendre en considération l'étude Illuminate HTE.

Cordialement,

[Nom/Fonction/Nom du site]