



**François Berdougou**  
**Yann Mazens**  
Coordinateurs

**Objet : protocole du projet  
d'essai ICCARRE**

Pantin, le 12 octobre 2011

**Jean-Claude Melchior**  
**Christian Perronne**  
**Jacques Leibowitch**  
**Dominique Mathez**  
**Pierre de Truchis**

**Secrétariat de l'essai ICCARRE**  
**Pavillon Letulle 0 - Porte 309/310**  
**Hôpital Raymond Poincaré**  
**92380 Garches**

Madame, Messieurs,

Désireux de poursuivre nos échanges sur le protocole ICCARRE et la notice d'information aux patients nous souhaitons vous faire part de quelques réflexions complémentaires et solliciter de votre part des précisions sur certains points.

La possibilité de traitements « intermittents » ou « interrompus » ne figure plus à l'agenda de la recherche ou de la prise en charge du VIH depuis l'échec de plusieurs essais thérapeutiques qui visaient à évaluer de telles stratégies. Il apparaît cependant que celles-ci pourraient revêtir un intérêt pour les personnes, pour les raisons que vous développez dans le protocole de l'essai, parmi lesquelles une moindre lourdeur dans la vie quotidienne et une meilleure tolérance à long terme.

Parmi les enjeux majeurs de l'essai ICCARRE figurent les conséquences de ses résultats s'il démontrait un bénéfice de la stratégie proposée. Il nous semble, de ce fait, essentiel que l'essai soit conçu de façon à assurer la meilleure prise en compte de ses résultats dans l'intérêt des personnes vivant avec le VIH.

1) Identification des personnes éligibles à la stratégie d'ICCARRE  
Nous sommes particulièrement attachés à ce que l'essai permette d'identifier avec précision les personnes éligibles à sa stratégie. Pour ce faire, les facteurs de réussite et/ou d'échec de cette stratégie doivent être clairement explicités. L'étude ancillaire « activation / inflammation » va dans ce sens. Nous pensons par ailleurs qu'il serait intéressant de prévoir une analyse différenciée des résultats en fonction des combinaisons thérapeutiques utilisées.

2) Adéquation de la stratégie aux besoins des personnes  
L'essai ICCARRE devrait permettre de définir les sous-populations de PVVIH auxquelles une telle stratégie pourrait être proposée. Toute stratégie

Tour Essor, 14 rue Scandicci  
93508 Pantin cedex  
T. 33 (0)1 41 83 46 11  
F. 33 (0)1 41 83 46 19  
coordination@trt-5.org  
www.trt-5.org

**GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**

**ASSOCIATIONS MEMBRES**

ACTIONS TRAITEMENTS | ACT UP-PARIS | ACT UP-SUD OUEST | AIDES | ARCAT | DESSINE-MOI UN MOUTON | NOVA DONA | SIDA INFO SERVICE | SOL EN SI

thérapeutique doit répondre à des critères biomédicaux, et également procéder de son adéquation à la vie des personnes. Pour cette raison il nous semble important que l'essai permette d'évaluer la perception de cette stratégie par les participants. Nous pensons qu'il serait pertinent de mettre en place auprès des personnes intéressées par l'essai, avant l'inclusion, un recueil de données sur ces aspects, notamment sur leurs motivations pour adhérer à une telle stratégie et leur perception des changements qu'elle pourrait induire. Un tel recueil pourrait également être fait en cours et au terme de l'essai.

### 3) Mesure de la qualité de vie pendant l'essai

Ces aspects, même s'ils sont distincts, rejoignent et sont complémentaires de nos préoccupations liées à la mesure de la qualité de vie pendant l'essai. Nous réitérons notre souhait que les outils de mesure de la qualité de vie pendant l'essai soient les meilleurs possibles et les plus adaptés au VIH. Il nous semblerait intéressant de pouvoir différencier, au terme de l'essai, les mesures de la qualité de vie en fonction des combinaisons antirétrovirales prises par les participants. Il s'agit là d'une préoccupation ancienne et récurrente de TRT-5 – notamment marquée à l'occasion de notre Journée de réflexion scientifique 2009 qui traitait de la qualité de vie dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques. Nous sommes à votre disposition pour réfléchir et travailler avec vous sur cette question.

### 4) Mesure de l'observance

Nous souhaitons également que l'observance à la stratégie fasse l'objet d'une attention particulière. Il nous semble essentiel de documenter non seulement les dimensions « quantitatives » de l'observance, mais aussi le processus selon lequel les personnes élaboreront leurs stratégies dans un régime de prise alternée « jours off / jours on ». A ce titre, et même s'il s'agit d'enjeux bien différents, nous vous renvoyons à ce qui est prévu dans le cadre de l'essai de prophylaxie pré-exposition IPERGAY, promu par l'ANRS, dans lequel les participants prendront la combinaison médicamenteuse « à la demande ». Là encore nous sommes à votre disposition pour vous fournir toutes précisions sur ce sujet.

### 5) Enjeux médico-économiques

La stratégie évaluée dans ICCARRE recèle des perspectives médico-économiques que vous mettez en avant dans le protocole et que vous avez eu l'occasion de développer devant nous, que ce soit pour les pays dits « en développement » ou les pays industrialisés. Il nous semblerait intéressant que l'essai comprenne une étude médico-économique (vous mentionnez des analyses coût-efficacité dans le protocole) qui permette d'évaluer l'impact de la stratégie sur les coûts de prise en charge. Ceci serait particulièrement pertinent au cas où, comme vous l'évoquiez, l'essai pourrait être mené dans un pays africain. Une bonne évaluation de ces

## TRT-5 | GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

dimensions pourrait en effet contribuer à une meilleure appropriation des résultats de l'essai. Nous vous remercions de nous faire part de vos réflexions sur la question.

6) Analyse des résultats : force de la preuve et perspectives post-ICCARE  
Il est important que les questions de recherche posées dans ICCARE et leurs réponses puissent être exploitées, à son terme, par d'autres chercheurs et par des acteurs de la prise en charge médicale. De ce fait nous nous interrogeons sur la puissance statistique de l'essai, dont nous pensons qu'il doit permettre de produire des données dont la robustesse ne sera pas remise en cause et qui pourront être traduites en termes de prise en charge clinique. Nous vous demandons des précisions sur cette question.

7) Information et consentement à participer à l'essai  
Nous relevons avec satisfaction qu'un délai minimal de réflexion pré-consentement a été défini dans le protocole. Eu égard au fait qu'aucune disposition de la recherche clinique ne prévoit de délai de cette sorte, nous souhaitons l'allongement de ce délai de réflexion à 7 jours.

Nous vous rappelons par ailleurs que nous sommes à votre disposition pour travailler sur la notice d'information aux participants.

8) Sécurité des participants à l'essai

a. Critères d'inclusion

Le protocole prévoit que des personnes dont le taux de CD4 est supérieur à 200/mm<sup>3</sup> pourront être incluses dans ICCARE. Nous ne contestons pas que l'expérience menée à Garches n'ait pas permis d'identifier de facteurs de risque spécifiques aux personnes dont le taux de CD4 est inférieur à 350/mm<sup>3</sup>. Cependant nous rappelons que l'un des objectifs actuels du traitement antirétroviral est de maintenir ou d'atteindre un niveau de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>. Nous rappelons également que l'essai ICCARE devant apporter la preuve de concept de l'efficacité d'une stratégie d'allègement de traitement « 4 jours sur 7 », il est important d'assurer la plus grande sécurité aux participants à l'essai et, par conséquent, de n'y inclure que des personnes pour lesquelles le risque lié à la participation à l'essai sera minimisé, compte tenu de l'état de leur système immunitaire. Pour ces raisons, nous vous demandons de bien vouloir nous donner les arguments scientifiques et éthiques qui fondent le choix de ce critère.

Nous vous demandons également de bien vouloir expliquer le fait que le nadir de CD4 ne figure pas dans les critères d'inclusion.

**TRT-5 | GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**

**ASSOCIATIONS MEMBRES**

ACTIONS TRAITEMENTS | ACT UP-PARIS | ACT UP-SUD OUEST | AIDES | ARCAT | DESSINE-MOI UN MOUTON | NOVA DONA | SIDA INFO SERVICE | SOL EN SI

Enfin, nous souhaitons attirer votre attention sur les risques que nous identifions pour les participants à l'essai chez lesquels la stratégie proposée ne serait pas efficace. Nous mettons l'accent sur les alternatives thérapeutiques qui resteront disponibles pour ces personnes. Si nous avons bien noté que des critères génotypiques seraient appliqués à l'inclusion, nous souhaitons obtenir des précisions sur les garanties que vous comptez prendre et inscrire au protocole afin que ne soient pas incluses dans l'essai des personnes dont les options thérapeutiques seraient inexistantes ou inconsidérément limitées pour le cas où un échec surviendrait dans ICCARRE.

b. Suivi des participants

Le protocole prévoit que, durant les 6 premiers mois de participation à l'essai, la charge virale sera mesurée tous les mois. Nous nous interrogeons sur le bien-fondé d'une mesure plus régulière (toutes les 2 semaines par exemple).

Nous souhaitons par ailleurs savoir si le rapport entre CD4 et CD8 sera suivi tout au long de l'essai

Nous souhaitons enfin disposer de précisions concernant l'étude « réservoirs » et l'étude « marqueurs d'activation et d'inflammation ».

9) Cadre de déroulement de l'essai

Nous vous remercions de bien vouloir nous faire connaître la composition prévisionnelle du Conseil scientifique et du Comité indépendant de l'essai. Nous demandons à faire partie de ces instances.

Lors de nos échanges, il n'est pas clairement ressorti qui, de l'URC Paris-Ouest ou de l'IMEA, assurerait la méthodologie et le traitement des données de l'essai. Nous vous remercions de bien vouloir nous apporter des éclaircissements sur ce point.

Nous souhaitons savoir si les démarches visant à faire assurer l'essai ont été entreprises et, le cas échéant, leur aboutissement.

L'Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines assurera la promotion de l'essai ICCARRE. Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir nous faire part de l'expérience dont dispose cette institution en matière de promotion d'essais cliniques.

**TRT-5 | GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**

**ASSOCIATIONS MEMBRES**

ACTIONS TRAITEMENTS | ACT UP-PARIS | ACT UP-SUD OUEST | AIDES | ARCAT | DESSINE-MOI UN MOUTON | NOVA DONA | SIDA INFO SERVICE | SOL EN SI

page 5/5

Enfin, nous souhaitons connaître vos perspectives en matière de financement de l'essai, en particulier l'échéance à laquelle vous estimez possible d'obtenir la somme nécessaire à l'initiation de l'essai.

Nous vous remercions pour l'attention que vous porterez à nos questions et réflexions et pour les réponses que vous voudrez bien nous apporter. Nous restons à votre disposition pour toute discussion que vous jugerez utile.

Nous vous prions de recevoir, Madame, Messieurs, l'assurance de nos plus cordiales salutations.

Pour TRT-5,



**TRT-5 | GROUPE INTERASSOCIATIF TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**

**ASSOCIATIONS MEMBRES**

ACTIONS TRAITEMENTS | ACT UP-PARIS | ACT UP-SUD OUEST | AIDES | ARCAT | DESSINE-MOI UN MOUTON | NOVA DONA | SIDA INFO SERVICE | SOL EN SI