

# Protocol

This trial protocol has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Protocol for: Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1506273

This supplement contains the following items:

1. Original, final protocol, summary of changes.
2. Original statistical analysis plan, final statistical analysis plan, summary of changes

**PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE  
PORTANT SUR UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

**ESSAI ANRS IPERGAY**

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

**TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE »  
EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH  
CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES  
EN FRANCE ET AU CANADA**

**Version n° 1.0 du 17 juin 2011**

Numéro EudraCT :  
Numéro d'enregistrement dans <http://clinicaltrials.gov/> :  
Avis favorable du CPP le  
Autorisation de l'Afssaps le

**Promoteur :**

**Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)**

**Contact : Lucie MARCHAND**

101 rue de Tolbiac

75013 Paris

France

Tél. : 01.53.94.60.00 - Fax : 01.53.94.60.01

**Investigateur Coordonnateur :**

**Professeur Jean-Michel MOLINA**

Service des Maladies Infectieuses - Hôpital Saint Louis

1, avenue Claude Vellefaux

75475 Paris Cedex 10

Tél. : 01.42.49.90.66 - Fax : 01.42.49.90.67

**Centre de Méthodologie et de Gestion :**

**INSERM SC10**

**Jean-Pierre ABOULKER**

**Contact : Catherine CAPITANT**

16, avenue Paul Vaillant-Couturier

94807 Villejuif Cedex

Tél. : 01.45.59.51.72 - Fax : 01.46.58.72.93

***Clause de confidentialité***

*Ce document contient des informations qui sont la propriété du Promoteur et qui vous sont confiés à titre confidentiel pour être examinées par vous-même, votre équipe, les membres du CPP et l'Autorité Compétente concernés. Les informations contenues dans ce document ne doivent pas être communiquées à des tiers sans l'autorisation écrite préalable du promoteur de la recherche, à l'exception des éléments nécessaires à l'obtention du consentement éclairé des personnes qui pourraient se prêter à la recherche.*

## SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS et ACRONYMES</b> .....	<b>6</b>
<b>CORRESPONDANTS DE L'ESSAI</b> .....	<b>7</b>
<b>PAGE DE SIGNATURE</b> .....	<b>12</b>
<b>RESUME DE L'ESSAI ANRS IPERGAY</b> .....	<b>13</b>
<b>SCHEMA DE L'ESSAI ANRS IPERGAY</b> .....	<b>18</b>
<b>CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS L'ESSAI IPERGAY</b> .....	<b>19</b>
<b>CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH</b> .....	<b>20</b>
<b>1. JUSTIFICATION DE L'ESSAI</b> .....	<b>21</b>
<b>2. ANCRAGE COMMUNAUTAIRE</b> .....	<b>31</b>
<b>3. OBJECTIFS</b> .....	<b>31</b>
3.1. Objectif principal.....	31
3.2. Objectifs secondaires.....	31
3.3. Objectifs des etudes ancillaires.....	32
<b>4. METHODOLOGIE</b> .....	<b>33</b>
4.1. Plan experimental.....	33
4.2. Randomisation.....	34
4.2.1 Listes de randomisation.....	34
4.2.2 Organisation pratique.....	34
4.3. Echeancier de l'essai.....	35
<b>5. POPULATION DE L'ESSAI</b> .....	<b>35</b>
5.1 Critères d'inclusion.....	35
5.2 Critères de non inclusion.....	36
5.3 Recrutement des sujets.....	37
<b>6. TRAITEMENTS DE L'ESSAI</b> .....	<b>38</b>
6.1 Schéma de traitement.....	38
6.2 Traitement de l'essai.....	38
6.2.1 Forme pharmaceutique, composition, conditions de conservation.....	38
6.2.2 Document de référence.....	38
6.3 Circuit des traitements de l'essai.....	39
6.3.1 Fourniture des produits.....	39
6.3.2 Conditionnement, étiquetage, approvisionnement.....	39
6.3.3 Dispensation du traitement.....	39
<b>7. COUNSELING ET INTERVENTIONS PREVENTIVES</b> .....	<b>40</b>
<b>8. QUESTIONS DE RECHERCHE SOCIO-COMPORTEMENTALES</b> .....	<b>40</b>
<b>9. CRITERES DE JUGEMENT</b> .....	<b>43</b>
9.1 Critère d'évaluation principal.....	43
9.2 Critères d'évaluation secondaires.....	43
9.3 Critères d'évaluation des études ancillaires.....	44
<b>10. DEROULEMENT DE L'ESSAI</b> .....	<b>45</b>
10.1 Calendrier des visites.....	45

10.2 Déroulement général .....	47
10.3 Pré-inclusion : S-4 .....	48
10.4 Randomisation entre S-4 et J0.....	49
10.5 Inclusion : J0 .....	49
10.6 Suivis M1, M2 et tous les 2 mois .....	49
10.7 Dernière visite de l'essai .....	50
10.8 Visites en cas d'infection par le VIH (cf. calendrier de suivi des participants infectés par le VIH).....	50
10.9 Arrêt prématuré de la stratégie de traitement de l'essai .....	50
10.10 Perdus de vue.....	51
10.11 Retrait de consentement.....	51
10.12 Indemnisation des volontaires.....	51
<b>11. CIRCUIT DES PRELEVEMENTS .....</b>	<b>51</b>
11.1 Prélèvements pour les examens biologiques prévus au protocole.....	51
11.2 Prelevements pour la constitution de la collection d'échantillons.....	52
11.3 Centralisation d'échantillons dans la bibliothèque ANRS.....	52
11.3.1 Centralisation au site de Beynost.....	52
11.3.2 Devenir des échantillons .....	52
<b>12. LEVEE D'INSU.....</b>	<b>53</b>
<b>13. EVENEMENTS INDESIRABLES .....</b>	<b>53</b>
13.1 Définitions.....	53
13.1.1 Evénement indésirable.....	53
13.1.2 Evénement indésirable grave (EIG).....	53
13.1.3 Effet indésirable d'un médicament expérimental (EI).....	54
13.1.4 Effet indésirable inattendu .....	54
13.2 Responsabilités de l'investigateur .....	54
13.3 Responsabilités du promoteur.....	55
13.4 Evaluation de l'intensité des événements indésirables.....	55
13.5 Evaluation de la causalité .....	55
13.6 Modalités et délais de déclaration par l'investigateur.....	56
13.6.1 Modalités de déclaration .....	56
13.6.2 Période de déclaration .....	56
13.4 Risques potentiels liés au Truvada®.....	57
13.5 Rapport annuel de sécurité et listing semestriel.....	57
13.5.1 Rapport annuel de sécurité.....	57
13.5.2 Listing semestriel des EIGI.....	57
<b>14. ANALYSES STATISTIQUES.....</b>	<b>57</b>
14.1 Nombre de sujets .....	57
14.2 Méthodes statistiques .....	58
14.2.1 Analyse de la phase initiale .....	58
14.2.2 Analyse finale.....	58
14.3 Plan d'Analyse .....	59
14.3.1 Population d'analyse.....	59
14.3.2 Description des inclusions et du suivi .....	60
14.3.3 Caractéristiques des sujets à la baseline.....	60
14.3.4 Traitements de l'essai.....	60
14.3.5 Analyse du critère principal.....	60
14.3.6 Analyse des critères secondaires.....	60
14.3.7 Facteurs prédictifs de la contamination par le VIH .....	62

14.4 Evaluation économique .....	62
<b>15. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES .....</b>	<b>64</b>
15.1 Respect de la réglementation et des recommandations en vigueur .....	64
15.2 Amendements au protocole .....	64
15.3 Confidentialité des données .....	65
15.4 Assurance .....	65
15.5 Rédaction du rapport final .....	65
<b>16. DEVIATIONS AU PROTOCOLE .....</b>	<b>66</b>
16.1 Non respect du protocole .....	66
16.2 Non observance .....	66
<b>17. SURVEILLANCE DE L'ESSAI .....</b>	<b>66</b>
17.1 Conseil Scientifique .....	66
17.1.1 Composition .....	66
17.1.2 Rythme des réunions .....	66
17.1.3 Rôle .....	66
17.2 Comité de Surveillance Indépendant .....	67
17.2.1 Composition .....	67
17.2.2 Rythme des réunions .....	67
17.2.3 Rôle .....	67
17.3 Centre de méthodologie et de gestion de l'essai .....	68
<b>18. CONTROLE ET GESTION DES DOCUMENTS ET DONNEES DE L'ESSAI ....</b>	<b>68</b>
18.1 Transmission des données au centre de gestion de l'essai .....	68
18.2 Visites de monitoring .....	69
18.3 Audit du promoteur et inspection des Autorités de Santé .....	69
18.4 Archivage et stockage des documents à la fin de l'essai .....	70
<b>19. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>70</b>
<b>20. ACCES AUX DONNEES ET AUX ECHANTILLONS BIOLOGIQUES.....</b>	<b>70</b>
<b>21. OBLIGATIONS DES INVESTIGATEURS .....</b>	<b>71</b>
<b>22. ETUDES ANCILLAIRES .....</b>	<b>72</b>
22.1 Etude pharmacocinétique du FTC et du TDF au niveau plasmatique, salivaire et rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 14 volontaires).....	72
22.2 Etude de la perméabilité au VIH-1 des tissus rectaux .....	72
22.3 Etude des concentrations des antirétroviraux dans le sang et les cheveux des sujets infectés par le VIH .....	72
22.4 Etude économique .....	72
22.5 Etude socio-comportementale (volet qualitatif) .....	72
22.6 Etude des variants minoritaires de la résistance aux NRTIs.....	72
22.7 Etude du rôle des marqueurs génétiques sur le risque d'infection VIH.....	72
22.8 Etude du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés ....	73
<b>23. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>74</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>77</b>
<b>ANNEXE A : AVIS DU CPP .....</b>	<b>78</b>
<b>ANNEXE B : AUTORISATION DE L'AFSSAPS .....</b>	<b>79</b>
<b>ANNEXE C : ASSURANCE.....</b>	<b>80</b>

<b>ANNEXE D : NOTE D'INFORMATION DES PARTICIPANTS ET FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT .....</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXE E : REFERENTIEL POUR LE COUNCELING DANS L'ESSAI IPERGAY.....</b>	<b>103</b>
<b>ANNEXE F : ETUDE SOCIO-COMPORTEMENTALE.....</b>	<b>108</b>
<b>GRILLES THÉMATIQUES DES ENTRETIENS QUALITATIFS - DEROULEMENT DES INCLUSIONS</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXE G: DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE DES IST AU COURS DE L'ESSAI.....</b>	<b>111</b>
<b>ANNEXE H : CONDUITE À TENIR EN CAS D'ACCIDENT D'EXPOSITION AU VIH.....</b>	<b>116</b>
<b>ANNEXE I : MESURE DES CONCENTRATIONS CAPILLAIRES .....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXE J : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE .....</b>	<b>122</b>
<b>ANNEXE K : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE DE LA PERMISSIVITE AU VIH-1 DES TISSUS RECTAUX</b>	<b>124</b>
<b>ANNEXE L: PROTOCOLE DE L'ÉTUDE DES VARIANTS MINORITAIRES DE LA RESISTANCE AUX NRTIs CHEZ LES SUJETS INFECTES PAR LE VIH.....</b>	<b>126</b>
<b>ANNEXE M: PROTOCOLE DE L'ÉTUDE DU ROLE DES MARQUEURS GÉNÉTIQUES SUR LE RISQUE D'INFECTION PAR LE VIH ET LES INTERFÉRENCES AVEC LE MÉTABOLISME DES ANTIRÉTROVIRAUX .....</b>	<b>127</b>
<b>ANNEXE N: PROTOCOLE DE L'ÉTUDE DU TRANSCRIPTOME CHEZ LES SUJETS EXPOSES NON INFECTES ET INFECTES.....</b>	<b>128</b>
<b>ANNEXE O : ECHELLE ANRS DE COTATION DE LA GRAVITÉ DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES CHEZ L'ADULTE (version n°6 du 09/09/2003) .....</b>	<b>129</b>
<b>ANNEXE P: BIOTHÈQUES .....</b>	<b>138</b>
<b>ANNEXE Q: LISTE DES CENTRES INVESTIGATEURS PRESENTIS POUR LA PHASE INITIALE</b>	<b>141</b>

**LISTE DES ABREVIATIONS et ACRONYMES**

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANRS	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
CDAG	Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit
CIDDIST	Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des IST
CHUM	Centre hospitalier de l'université de Montréal
CMG	Centre de méthodologie et de gestion
CS	Conseil Scientifique
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
CPP	Comité de protection des personnes
eCRF	Case report form (Cahier d'observation) électronique
EIG	Événement indésirable grave
EIGI	Événement indésirable grave inattendu
FTC	Emtricitabine
HPV	Papillomavirus humain
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IST	Infections sexuellement transmissibles
PrEP	Prophylaxie pré-exposition
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SC10	Service Commun 10
TRT-5	Groupe inter-associatif Traitements & Recherche Thérapeutique
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHS	Virus de l'herpès simplex
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
TDF	Ténofovir



## CORRESPONDANTS DE L'ESSAI

### **Promoteur**

Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)

101 rue de Tolbiac

75013 PARIS - FRANCE

Tél. : 01 53 94 60 00 - Fax : 01 53 94 60 01

- Chef de Projet ANRS

Lucie MARCHAND

Tél. : 01 53 94 80 92 - Fax : 01 53 94 60 02

Courriel : [lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

- Pharmacovigilance ANRS

Tél. : 01 53 94 60 35 - Fax : 01 53 94 60 02

Courriel : [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr)

- Recherche en Prévention

Véronique DORE

Tél. : 01 53 94 60 10 - Fax : 01 53 94 60 02

Courriel : [veronique.dore@anrs.fr](mailto:veronique.dore@anrs.fr)

- Communication

Marie-Christine SIMON

Tél. : 01 53 94 60 30 - Fax : 01 53 94 60 02

Courriel : [marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

### **Investigateur Coordonnateur**

Jean-Michel MOLINA, PUPH

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,

Hôpital Saint Louis

1, avenue Claude Vellefaux

75475 Paris Cedex 10

Tél. : 01.42.49.90.66 Fax : 01 42 49 90 67

[jean-michel.molina@sls.aphp.fr](mailto:jean-michel.molina@sls.aphp.fr)

### **Prestataire Pharmaceutique**

*Nom du pharmacien référant de l'essai*

*Adresse*

Tél. : 00 00 00 00 00 - Fax : 00 00 00 00 00

Courriel : *courriel*

### **Laboratoire Pharmaceutique**

Gilead Sciences

### **Centre de Méthodologie et de Gestion**

Inserm SC10

16 avenue Paul Vaillant Couturier

94807 VILLEJUIF Cedex

Tél. : 01 45 59 51 72 - Fax : 01 46 58 72 93

### **- Coordination méthodologique**

Jean-Pierre ABOULKER

Tél. : 01 45 59 51 72

Courriel : [jean-pierre.aboulker@inserm.fr](mailto:jean-pierre.aboulker@inserm.fr)

### **- Chef de projet**

Catherine CAPITANT

Tél. : 01 45 59 51 79

Courriel : [catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr)

### **- Statisticien(ne)**

Isabelle CHARREAU

Tél. : 01 45 59 51 59

Courriel : [isabelle.charreau@inserm.fr](mailto:isabelle.charreau@inserm.fr)

### **- Data Manager**

Arulvani ARULANANTHAN

Tél. : 01 45 59 60 22

Courriel : [arulvani.arulananthan@inserm.fr](mailto:arulvani.arulananthan@inserm.fr)

### **- Assurance Qualité**

Elisabeth MOREAU

Tél. : 01 45 59 51 73

Courriel : [elisabeth.moreau@inserm.fr](mailto:elisabeth.moreau@inserm.fr)

### **- Attaché de Recherche Clinique**

Nicolas LETURQUE

Tél. : 01 45 59 51 93

Courriel : [nicolas.leturque@inserm.fr](mailto:nicolas.leturque@inserm.fr)

### **- Assistante de Recherche Clinique**

Valérie FOUBERT

Tél. : 01 45 59 50 13

Courriel : [valerie.foubert@inserm.fr](mailto:valerie.foubert@inserm.fr)

### **- Secrétariat**

Sadia DIOUMASSY

Tél. : 01 45 59 60 68

Courriel : [sadia.dioumassy@inserm.fr](mailto:sadia.dioumassy@inserm.fr)

## **Conseil scientifique**

Jean-Michel MOLINA, PUPH  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.49.90.66 Fax : 01 42 49 90 67  
[jean-michel.molina@sls.aphp.fr](mailto:jean-michel.molina@sls.aphp.fr)

Bruno SPIRE, MD  
Inserm U912  
23, rue Stanislas Torrents - 13006 Marseille  
Tél. : 04.96.10.28.77 Fax : 04.96.10.28.99  
[bruno.spire@inserm.fr](mailto:bruno.spire@inserm.fr)

Gilles PIALOUX, PUPH  
Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Tenon  
4, rue de la Chine - 75970 Paris Cedex 20  
Tél. : 01.56.01.74.12 Fax : 01.56.01.74.38  
[gilles.pialoux@tnn.aphp.fr](mailto:gilles.pialoux@tnn.aphp.fr)

Laurent COTTE, PH  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de la Croix Rousse  
103, Grande Rue de la Croix Rousse - 69317 Lyon Cedex 04  
Tél. : 04.26.73.26.56 Fax : 04.72.07.17.50  
[laurent.cotte@chu-lyon.fr](mailto:laurent.cotte@chu-lyon.fr)

Benoit TROTTIER, MD  
Clinique médicale l'Actuel  
1001 de Maisonneuve est, suite 1130 - Montréal, Québec, Canada H2L 4P9  
Tél. : +1 514 524 3250 Fax : +1 514 524 3831  
[benoit.trottier@lactuel.ca](mailto:benoit.trottier@lactuel.ca)

Mark WAINBERG  
Jewish General Hospital/Lady Davis Institute  
Mc Gill University  
3775 Cote Ste Catherine Road, Room 328A - Montreal Québec Canada H3T 1E2  
Tél : +1 514 340 8307 Fax : +1 514 340 7537  
[mark.wainberg@mcgill.ca](mailto:mark.wainberg@mcgill.ca)

Cécile TREMBLAY, MD  
CHUM Hôpital Hôtel Dieu de Montréal  
UHRESS Pavillon Jeanne Mance, bureau 7-355  
3840, rue Saint-Urbain - Montréal Québec Canada H2W 1T8  
Tél. : +1 514 890 8148 Fax : +1 514 412 7234  
[c.tremblay@umontreal.ca](mailto:c.tremblay@umontreal.ca)

Jean-Guy BARIL, MD  
Clinique du Quartier latin  
905 boul. René-Lévesque est – Montréal Québec Canada H2L 5B1  
Tél. : +1 514 285 5500  
[jgbaril@videotron.ca](mailto:jgbaril@videotron.ca)

Willy ROZENBAUM  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.19.47.18 Fax : 01 42 49 90 67  
[willy.rozenbaum@sls.aphp.fr](mailto:willy.rozenbaum@sls.aphp.fr)

Sébastien GALLIEN  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.49.45.85 Fax : 01 42 49 90 67  
[sebastien.gallien@sls.aphp.fr](mailto:sebastien.gallien@sls.aphp.fr)

Constance DELAUGERRE, MCU-PH  
Laboratoire de Virologie, Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.49.94.90 Fax : 01.42.94.92.00  
[Constance.delaugerre@sls.aphp.fr](mailto:Constance.delaugerre@sls.aphp.fr)

Julie TIMSIT  
Centre Clinique et Biologique des Maladies Sexuellement Transmissibles  
Hôpital Saint Louis, Pavillon Lallier  
42, rue Bichat - 75010 PARIS  
Tél. : 01.42.49.99.24 Fax : 01.42.49 49 99  
[julie.timsit@sls.aphp.fr](mailto:julie.timsit@sls.aphp.fr)

Michel MORIN  
Comité traitements, COCQ-sida  
3500 rue Dorion - Montréal, QC  
Canada H2K 4B6  
[michel.morin@cocqsida.com](mailto:michel.morin@cocqsida.com)

David THOMPSON  
Action Séro-Zéro  
2075, rue Plessis - Montréal  
Canada H2L 4K1  
Tél. : +1 (514) 521-7778  
[david.thompson@muhc.mcgill.ca](mailto:david.thompson@muhc.mcgill.ca)

Joanne OTIS  
Chaire de recherche du Canada en éducation à la santé  
Faculté des sciences de l'éducation - UQÀM  
Case postale 8888, succursale Centre-ville  
Montréal (Québec) H3C 3P8 Canada  
Tél. : +1 (514) 987-3000, poste 7874 Fax : +1 (514) 987-6616  
[otis.joanne@uqam.ca](mailto:otis.joanne@uqam.ca)

Nathalie BAJOS  
Inserm U1018 - CESP  
82 rue du Gal Leclerc  
94276 Le Kremlin Bicêtre  
Tél. : 01.45.21.22.73 / 23.47  
[nathalie.bajos@inserm.fr](mailto:nathalie.bajos@inserm.fr)

France LERT  
Inserm U687 HNSM  
16, av. Paul Vaillant Couturier  
94807 Villejuif Cedex  
Tél. : 01.77.74.74.00 Fax : 01.77.74.74.03  
[france.lert@inserm.fr](mailto:france.lert@inserm.fr)

Gabriel GIRARD  
Centre de recherche médecine, sciences, santé et société  
CNRS UMR 8169 EHESS - Inserm U750  
Tél : 01.49.58.36.82

[gabriel.girard@ehess.fr](mailto:gabriel.girard@ehess.fr)

Nicolas LORENTE  
Inserm U912  
23, rue Stanislas Torrents - 13006 Marseille  
Tél. : 04.96.10.28.82 Fax : 04.96.10.28.99  
[nicolas.lorente@inserm.fr](mailto:nicolas.lorente@inserm.fr)

Jean-Marie LE GALL  
AIDES MIRE  
14 rue Scandicci  
93508 Pantin  
Tél. : 06.79.68.60.50  
[jlegall@aides.org](mailto:jlegall@aides.org)

Marie PREAU  
Université de Nantes Faculté de Psychologie/INSERM U912  
chemin de la Censive du Tertre - 44312 Nantes  
Tél. : 02.40.14.13.04  
[marie.preau@univ-nantes.fr](mailto:marie.preau@univ-nantes.fr)

Isabelle DURAND-ZALESKI  
URCEco Ile de France & Recherche Clinique Santé Publique  
Groupe hospitalier Albert Chenevier Henri Mondor,  
51 avenue du maréchal de Lattre de Tassigny - 94010 Créteil France  
Tel : +33 1 49813674 (direct)+33 1 49814035 (secrétariat) Fax : +33 1 49 81 36 97  
[isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr](mailto:isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr)

Julien FONSART  
Biochimie, Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 PARIS Cedex 10  
Tél. : 01.42.49.49.50 Fax : 01.42.49.92.47  
[julien.fonsart@sls.aphp.fr](mailto:julien.fonsart@sls.aphp.fr)

Gilles PEYTAVIN  
Laboratoire de Toxicologie et Pharmacocinétique  
Hôpital Bichat Claude Bernard  
46 rue Henri Huchard - 75877 Paris Cedex 18  
Tel : 33 1 40 25 80 05 Fax : 01.42.63.58.25  
[gilles.peytavin@bch.aphp.fr](mailto:gilles.peytavin@bch.aphp.fr)

Jean-Pierre ABOULKER, MD  
Inserm SC10  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tél. : 01.45.59.51.07 Fax : 01.46.58.72.93  
[jean-pierre.aboulker@inserm.fr](mailto:jean-pierre.aboulker@inserm.fr)

Catherine CAPITANT, MD  
Inserm SC10  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tél. : 01.45.59.51.79 Fax : 01.46.58.72.93  
[catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr)

Isabelle CHARREAU, MD  
Inserm SC10  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tél. : 01.45.59.51.59 Fax : 01.46.58.72.93  
[Isabelle.charreau@inserm.fr](mailto:Isabelle.charreau@inserm.fr)

Véronique DORE  
ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tél. : 01.53.94.60.10 - Fax : 01.53.94.60.02  
[veronique.dore@anrs.fr](mailto:veronique.dore@anrs.fr)

Marie-Christine SIMON  
ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tél. : 01.53.94.60.30 - Fax : 01.53.94.60.02  
[marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

Lucie MARCHAND  
ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tél. : 01.53.94.80.92 - Fax : 01.53.94.60.02  
[lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

CONFIDENTIEL

<b>PAGE DE SIGNATURE</b>
--------------------------

<p><b>ESSAI ANRS IPERGAY</b></p> <p>(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)</p> <p><b>TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE »</b></p> <p><b>EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH</b></p> <p><b>CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES</b></p> <p><b>EN FRANCE ET AU CANADA</b></p>
--

ACCORD SUR LE PROTOCOLE : version du |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

APPROUVEE PAR LE CPP Ile de France le |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

AUTORISEE PAR L'AFSSAPS le |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**PROMOTEUR**

**Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales**

101, rue de Tolbiac - 75013 PARIS

Tél. : 01.53.94.60.00 Fax : 01.53.94.60.01

Représentée par le Pr. Jean-François DELFRAISSY

Date

Signature

**INVESTIGATEUR COORDONNATEUR**

**Pr. Jean-Michel MOLINA**

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Saint Louis

1, av. Claude Vellefaux - 75475 PARIS cedex 10

Tél. : 01.42.49.90.66 Fax : 01 42 49 90 67

Date

Signature

## RESUME DE L'ESSAI ANRS IPERGAY

### Titre complet de l'essai

Traitement antirétroviral « à la demande » en prophylaxie pré exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada.

### Titre abrégé

Essai ANRS IPERGAY

### Promoteur

virales

Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites (ANRS)

### Investigateur Coordonnateur

Pr Jean-Michel MOLINA, service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Louis, Paris

### Rationnel

Alors que le nombre de nouvelles déclarations de séropositivité VIH diminue globalement en France, ce nombre reste stable voire en augmentation dans le groupe des homosexuels masculins, avec de façon parallèle une augmentation de l'incidence des infections sexuellement transmissibles, ce qui témoigne chez ces sujets de la persistance de comportements sexuels à risque vis-à-vis du VIH. Ces infections par le VIH surviennent malgré la connaissance des modes de transmission du VIH et de la protection conférée par le préservatif. De nouvelles approches de prévention de l'infection par le VIH sont donc nécessaires pour dépasser les limites des stratégies actuelles. Parmi les mesures de prévention qui peuvent être proposées à ces sujets, le traitement anti-rétroviral pré-exposition (PrEP) mérite d'être évalué.

### Objectif principal

Evaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » versus placebo au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes exposée au risque d'infection par le VIH.

### Objectifs secondaires

- Evaluer **l'évolution des comportements sexuels et les éventuels comportements à risque en cours de participation à l'essai**
- Etudier **l'incidence du VIH selon les comportements sexuels**
- Etudier **les facteurs associés aux modifications de comportements à risque pendant l'essai**
- Evaluer les **comportements sexuels et l'incidence du VIH selon que les participants pensent recevoir le produit actif ou son placebo.**
- Evaluer **l'évolution des comportements sexuels et le risque de contamination par le VIH** selon que les participants reçoivent ou non un **counseling approfondi.**
- Evaluer **l'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant**, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).

- Evaluer **la tolérance du traitement**, avec en particulier :
  - . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques
  - . L'évaluation de la toxicité rénale
- Evaluer **l'observance du traitement**, à l'aide de plusieurs méthodes :
  - . Les auto-questionnaires,
  - . Le décompte des unités de traitement,
  - . Les dosages d'antirétroviraux dans le plasma et les cheveux.
- Evaluer **l'effet prophylactique du traitement sur la contamination par le VHB**
- Evaluer **l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles**
  - . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV
- Evaluer **les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés**
  - . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
  - . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
  - . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

---

### Objectifs des études ancillaires

- Etudier **la pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau plasmatique, salivaire et rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 14 volontaires)**.  
Les volontaires se verront proposer des prélèvements sanguins, salivaires à plusieurs temps (0, 30 min, 1, 2, 4, 8, et 24h) après une prise unique de 2 comprimés de Truvada<sup>®</sup>, ainsi qu'une série de 2 biopsies rectales par volontaire, 2 volontaires étant évalués pour chaque point horaire.  
Une étude de l'infectivité des cellules rectales ex vivo par le VIH sera effectuée.
- Etudier les concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des patients infectés par le VIH (à la visite la plus proche de l'infection VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
- Estimer **les coûts et le cas échéant le rapport coût-efficacité** des différentes stratégies de prévention étudiées.
- Explorer par une étude qualitative, **les motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
- Etudier les **variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH**.
- Evaluer le **rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH** (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) **et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux**, par une étude cas-témoin à la fin de l'essai.
- Identifier des **signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés par une étude cas-témoin à la fin de l'essai.



---

## Méthodologie

Essai multicentrique de phase III, comparatif, randomisé, en double-insu, portant sur 2 groupes parallèles, recevant, « à la demande », soit un traitement antirétroviral de Truvada<sup>®</sup>, soit le placebo de Truvada<sup>®</sup>, associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHB et VHA et **traitement post-exposition de l'infection VIH**).

### Mise en œuvre de l'essai

Pour des raisons pragmatiques et budgétaires, l'essai se déroulera en **deux phases** afin de s'assurer de la faisabilité générale de l'étude:

- une première phase d'inclusion d'au moins 300 volontaires (environ 200 en France, 100 à Montréal)
- une deuxième phase de 1600 volontaires supplémentaires

La première phase de l'essai permettra de s'assurer de la possibilité du recrutement en France et au Canada dans le contexte des PrEP, et de valider les outils mis en place dans l'essai pour l'inclusion et le suivi des volontaires.

En cas de recrutement satisfaisant, et d'une bonne rétention des participants dans l'essai, d'autres centres seront progressivement ouverts en France et au Canada. Le succès de cette première phase permettra également de refaire un point sur le financement de l'essai et de solliciter d'autres contributions.

Il est aussi vraisemblable que d'autres pays seront impliqués dans l'essai afin d'atteindre plus rapidement le recrutement prévu. Une extension Européenne de l'étude est tout à fait possible, certains pays (Suisse, Belgique) ayant déjà manifesté un intérêt pour le projet. Un co-financement Européen du projet est envisageable via le programme FP7.

Enfin d'autres pays comme le Brésil ont fait part de leur intérêt pour cet essai et pourraient le rejoindre dans sa deuxième phase.

---

### Nombre de sujets

300 dans un 1<sup>er</sup> temps, et si le déroulement de l'essai est jugé satisfaisant, le nombre de volontaires sera porté à un total de 1900 participants (950 par groupe).

---

### Population :

Cet essai s'adresse à des hommes adultes ayant des rapports sexuels avec des hommes, séronégatifs pour le VIH, exposés par leurs pratiques sexuelles au risque d'infection par le VIH.

### Critères d'inclusion :

- Age  $\geq$  18 ans
- Homme (ou transgenre) ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Non infecté par le VIH-1, ni le VIH-2
- Risque élevé de contamination par le VIH : rapports sexuels anaux avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif
- Fonction rénale satisfaisante avec une clairance de plus de 60 ml/min (formule de Cockcroft)
- ALAT  $<$  à 2,5N,
- Absence d'anomalie significative sur la bandelette urinaire (résultat négatif ou traces pour le glucose et les protéines)
- Polynucléaires neutrophiles  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine  $\geq$  10 g/dl, plaquettes  $\geq$  150000/mm<sup>3</sup>
- Antigène HBs négatif et sérologie VHC négative (ou PCR VHC négative si sérologie positive)
- Acceptant d'être contacté personnellement, si possible par téléphone, SMS ou e-mail
- Acceptant les contraintes imposées par l'essai (visites tous les 2 mois)

- Sujets affiliés ou bénéficiaire à d'un régime de la Sécurité Sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) ou bénéficiaires d'un tel régime.(l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de Sécurité Sociale).
- Signature du consentement éclairé.

**Critères de non inclusion :**

- Sujet en relation stable et exclusive avec une personne
- Utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels
- Déplacement prévu à l'étranger de plus de 3 mois consécutifs ou déménagement prévu dans une ville où l'étude n'est pas mise en place.
- Présence d'une glycosurie ou protéinurie significative > 1+ sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Présence d'une hématurie ou leucocyturie significative > 2+ sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Antécédents de maladie rénale chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie
- Antécédent de fracture osseuse pathologique non liée à un traumatisme
- Traitement par l'Interféron, Interleukine, corticoïdes ou antirétroviraux
- Traitement qui pourrait inhiber ou entrer en compétition avec l'élimination par sécrétion tubulaire des antirétroviraux
- Traitement en cours d'investigation
- Toxicomanie IV
- Sujet recevant ou allant recevoir un traitement potentiellement néphrotoxique (anti-inflammatoire au long cours)
- Maladie gastro-intestinale (ou nausées ou vomissements chroniques) gênant l'absorption des traitements
- Antigène HBs positif
- Sérologie VHC positive avec PCR HCV positive
- Maladie mettant en danger le pronostic vital (lymphome) ou autre maladie grave (cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, diabète instable) qui nécessiterait un traitement qui pourrait gêner l'adhérence au traitement
- Sujet potentiellement non compliant

---

**Intervention****Traitements de l'essai :**

- 2 comprimés de Truvada<sup>®</sup> ou de placebo avant le premier rapport sexuel avec un repas si possible (idéalement au moins 2 heures avant le premier rapport, au maximum 24h avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés) avec un repas si possible pendant la période d'activité sexuelle,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> ou de placebo, environ 24 heures après le dernier rapport sexuel avec un repas si possible.

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au moins 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir, et dernier comprimé le dimanche soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 6 heures avant ou après l'horaire prévu.

Les participants qui n'auront pas pu suivre ce schéma (prise de 2 comprimés au moins 2 heures avant le premier rapport) devront prendre les deux comprimés de Truvada<sup>®</sup> dès que possible avant le premier rapport sexuel, continuer ensuite à raison d'un comprimé toutes les 24 heures pendant la

période d'activité sexuelle, et prendre un comprimé 24 heures environ après le dernier rapport sexuel.

### **Counseling**

Les sujets des 2 groupes bénéficieront d'un counseling selon le modèle RESPECT (41) à la visite de J0 et à chaque visite en cours d'essai. Ce programme d'accompagnement (counseling) comprendra la distribution gratuite de préservatifs et de gels. En outre, un counseling approfondi sera régulièrement proposé à tous les participants de l'essai qui le souhaiteront.

---

### **Suivi et Evaluations**

Les sujets seront vus un mois après la visite d'inclusion de l'essai puis 1 mois plus tard et tous les 2 mois pour une visite médicale avec évaluation de la tolérance du traitement, dépistage des IST, et counseling, jusqu'au terme de l'essai.

**Régulièrement au cours de l'essai et de façon aléatoire en dehors des visites programmées, dans l'intervalle entre 15 jours après une visite protocolée et 15 jours avant la visite suivante, un contact sera établi avec chacun des sujets de l'étude** par téléphone (appel, SMS) ou par e-mail afin de favoriser leur maintien dans le protocole, s'assurer de la compréhension de l'étude, vérifier la tolérance du traitement et son approvisionnement, rechercher des signes éventuels de primo-infection par le VIH, rappeler la date, le lieu et l'heure du prochain rendez-vous, et également pour s'assurer de la bonne observance du traitement par rapport aux rapports sexuels et inciter le volontaire à compléter sur le site web de l'essai le module « Observance » du questionnaire comportemental.

---

### **Accès au traitement en fin d'essai**

A la fin de l'essai, si les résultats sont favorables et démontrent un bénéfice de l'intervention thérapeutique, une nouvelle étude de roll-over en ouvert sera proposée aux volontaires qui le souhaiteraient avec mise à disposition de Truvada® pendant une période d'au moins un an. Cette étude en ouvert permettra d'évaluer l'incidence de l'infection par le VIH, la tolérance du traitement et les modifications éventuelles des comportements sexuels concomitantes du passage « en ouvert » au Truvada® démontré efficace dans l'essai.

---

### **Echéancier de l'essai :**

Date de début des inclusions: fin 2011

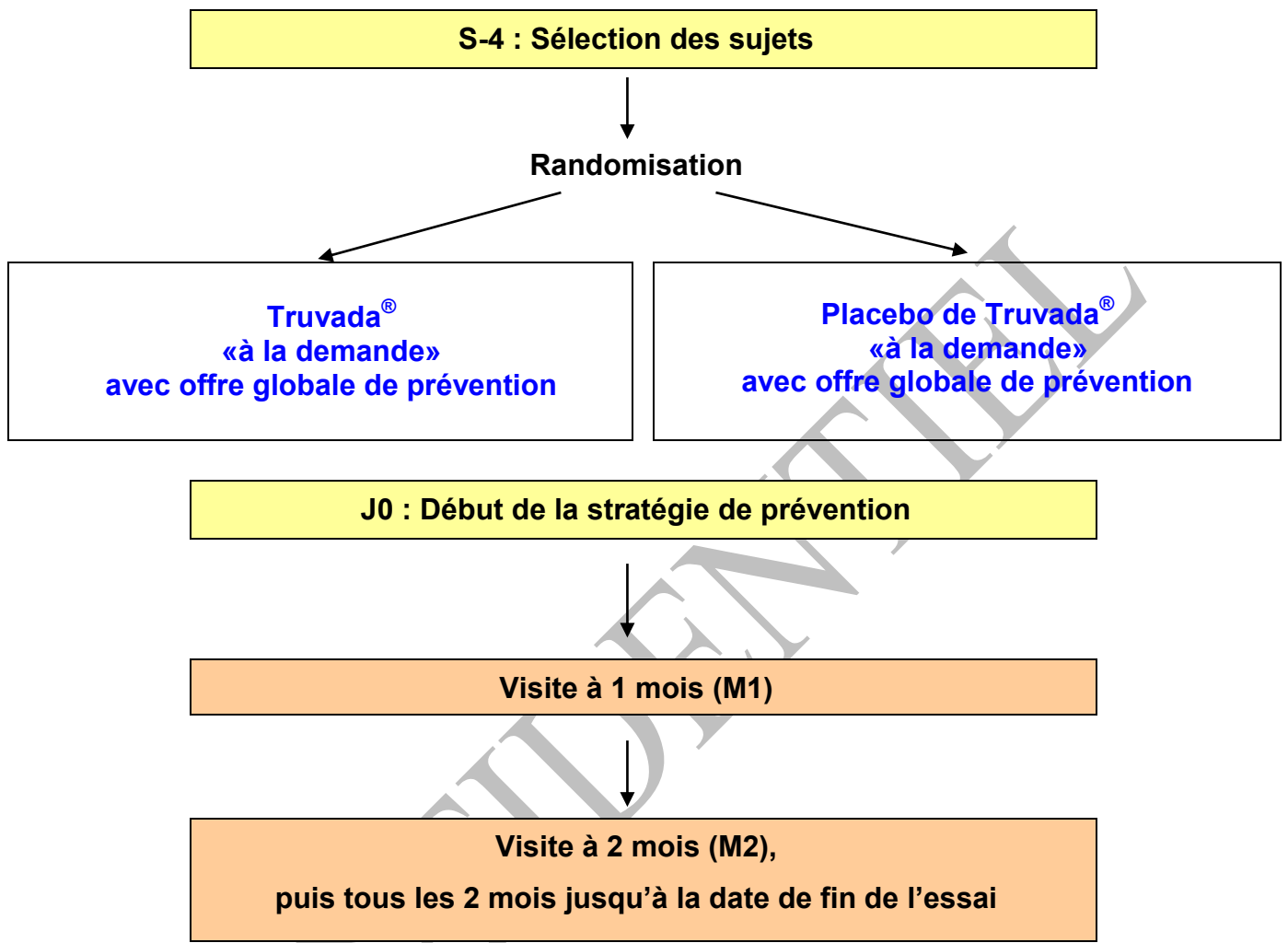
Durée de la phase initiale: 12 mois (inclusions de 300 volontaires et suivi des volontaires pendant cette période)

Durée de la phase d'inclusion (si passage à la phase définitive de l'étude): 24 mois

Durée de participation par volontaire: la durée de participation des sujets sera variable. Le suivi dans l'essai débutera 4 semaines avant l'inclusion par la visite de pré-inclusion, et le suivi sous traitement continuera jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint, sans toutefois excéder 4 ans. Selon les hypothèses d'incidence de l'infection VIH retenues dans l'essai, la durée de suivi des participants pourrait être comprise entre 1 et 3 ans dans la phase définitive.

Durée totale de l'essai (phase initiale et phase définitive): 4 ans

**SCHEMA DE L'ESSAI ANRS IPERGAY**



COMPTON

## CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS L'ESSAI IPERGAY

VISITES <sup>1</sup>	Pré- inclusion S-4/S-2	Randomisation	J0	M1	M2	Visites tous les 2 mois M4, 6, 8... <sup>2</sup>	Visites annuelles M12, 24, 36	Visite si infection VIH
Consentement	X							
Critères d'admissibilité	X							
Questionnaire comportemental détaillé			X				X	
Questionnaire comportemental bref					X	X		
Événements médicaux, thérapeutiques	X		X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X		X	X	X	X	X	X
Counseling et préservatifs	X		X	X	X	X	X	X
Observance (Questionnaire, décompte comprimés)				X	X	X	X	
Prélèvement dosage capillaire (tous les 4 mois) <sup>2</sup>							X	X
Dispensation traitement			X	X	X	X	X	
NFS, plaquettes	X		X				X	
Créatinine, ALAT	X		X	X	X	X	X	
Bandelette urinaire (prot, glyco, sg, leuco)	X				X	X	X	
Dépistage et Traitement des IST	X		X	X	X	X	X	X
Sérologie VHB (Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc), Sérologie VHC (+PCR VHC si sérologie positive)	X						X <sup>4</sup>	
Sérologie VHA			X					
Sérologie syphilis (tous les 6 mois) <sup>2</sup>			X				X	
Sérologie VIH	X		X	X	X	X	X	X
ARN-VIH plasmatique <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>		X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X
Génotype								X
Lymphocytes T CD4								X
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)			X	X	X	X	X	X
Plamathèque (1 tube EDTA de 7 mL)			X	X	X	X	X	X
Sang total (étude marqueurs génétiques - charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)			X					X
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)			X					X
Étude socio-comportementale (recrutement de 60 sujets)			X		X		X	
Étude pharmacocinétique (14 sujets) <sup>5</sup>	X							
<b>Volumes sanguins (ml)</b>	<b>18</b>		<b>45</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>22 / 27<sup>2</sup></b>	<b>37</b>	<b>44</b>

<sup>1</sup> La durée de participation à l'essai est variable (au maximum 4 ans), le suivi sera poursuivi selon le même calendrier jusqu'à la fin de l'essai

<sup>2</sup> Les prélèvements capillaires (au moins 2 cm) sont effectués à M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36 – La sérologie syphilis est faite à M6, M12, M18, M24, M30, M36.

<sup>3</sup> a) Si doute concernant une primo-infection b) En cas d'infection VIH confirmée par sérologie, une mesure de l'ARN-VIH plasmatique est réalisée sur le même prélèvement que celui de la sérologie et le prélèvement de la visite précédente.

<sup>4</sup> Sérologie VHB pour les sujets avec absence d'Ac antiHBs à S-4. Si sujet vacciné contre VHB en cours d'essai, faire un contrôle avec dosage des Ac antiHBs

<sup>5</sup> Prélèvement supplémentaire de 21 mL de sang sur tube EDTA

## CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH

VISITES	Visite lors de la découverte de la séropositivité <sup>1</sup> : V1	V2 : 6 mois après V1	V3 : 12 mois après V1	Visites tous les 6 mois après V3, ..... <sup>3</sup>
<b>Evénements médicaux, traitements pris</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Examen clinique</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Counseling et préservatifs</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Récupération des flacons, décompte comprimés</b>	<b>X</b>			
<b>Prélèvement dosage capillaire (au moins 2 cm)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>			
<b>Créatinine, ALAT</b>		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Dépistage et Traitement des IST</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérologie syphilis</b>		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérologie VIH</b>	<b>X</b>			
<b>ARN-VIH plasmatique</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Génotype</b>	<b>X</b>			
<b>Lymphocytes T CD4</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Plasmathèque (1 tube EDTA de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sang total (charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)</b>	<b>X</b>			
<b>Volumes sanguins (ml)</b>	<b>41</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>31</b>

<sup>1</sup> A la réception des résultats d'une sérologie VIH positive, le participant est contacté pour une visite effectuée le plus rapidement possible, le traitement de l'essai est arrêté

<sup>2</sup> Le prélèvement capillaire est non fait si effectué lors de la visite précédente

<sup>3</sup> Ces visites seront réalisées selon la date de contamination du participant et la date de fin de l'essai

## **1. JUSTIFICATION DE L'ESSAI**

Dans sa publication sur la surveillance de l'infection par le VIH SIDA en France en 2008, l'Institut National de Veille Sanitaire a estimé à environ 6 940 (IC 95% : 6200-7690) le nombre de nouvelles contaminations par le VIH en France (1). Ces données sont basées sur les résultats d'un test biologique, développé par le centre national de référence du VIH, qui permet de distinguer les infections récentes datant de moins de 6 mois parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH. Ce nombre de nouvelles contaminations est à mettre en balance avec le nombre de déclarations de SIDA au cours de la même période qui n'est plus que d'environ 1550 cas par an en 2008. Ceci témoigne donc de l'insuffisance des mesures actuelles de prévention de l'infection par le VIH en France et de la nécessité de renforcer cette prévention. Par ailleurs, alors que ce nombre de nouvelles déclarations d'infections par le VIH diminue globalement en France depuis 2003 dans tous les groupes à risque, il est stable voire augmente dans le groupe des homosexuels masculins qui représente à lui seul 48 % de l'ensemble des nouvelles contaminations en 2008 soit environ 3320 cas (IC 95% : 2830-3810). Ce nombre élevé de nouvelles contaminations par le VIH chez les homosexuels masculins est associée à l'augmentation parallèle de l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST : infections à chlamydiae, syphilis) qui témoigne chez ces sujets de la persistance de comportements sexuels à risque vis-à-vis du VIH et suggère que c'est bien le nombre de nouvelles contaminations par le VIH qui est en augmentation. Les données les plus récentes de l'InVS confirment ces tendances avec une augmentation du nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité en 2009 par rapport à 2008 chez les homosexuels masculins ( $p=0.01$ ). Ceci représente 2500 cas d'infections par le VIH chez les homosexuels masculins (2). Ces homosexuels masculins dont l'infection par le VIH a été découverte en 2009, sont essentiellement de nationalité française (90 %). Près d'un tiers de ces nouvelles contaminations ont été découvertes à la suite d'une prise de risque, et la majorité sont rapportées en Ile de France et dans les départements Français d'Amérique. La proportion de jeunes de moins de 25 ans a augmenté (11%) et 38% des personnes ont été contaminées par un partenaire occasionnel, 26% par un partenaire anonyme, seulement 20% par un partenaire stable (16% : non renseigné) (2). Il est donc essentiel de poursuivre des actions de prévention dans cette population dont l'incidence est estimée à 1% par an, soit 200 fois le taux d'incidence de la population hétérosexuelle (en estimant à 329 000 personnes le nombre d'homosexuels masculins âgés de 18 à 69 ans en France). Ce taux d'incidence des nouvelles contaminations est même estimé à 7.5% (IC 95% : 4.5-10.5%) chez les homosexuels fréquentant les établissements de convivialité gay parisiens, dans l'enquête Prevagay réalisée en 2009 à Paris (3). Dans cette enquête la prévalence de l'infection par le VIH était estimée à 17,7%, et 20% des personnes infectées par le VIH ne se savaient pas séropositives. Cette incidence des nouvelles contaminations par le VIH chez les homosexuels en France est donc préoccupante, et montre que des actions de prévention et de dépistage spécifiques et novatrices doivent être engagées de manière urgente. En effet, cette incidence des nouvelles contaminations est voisine et peut-être supérieure à celle des pays de forte endémie pour le VIH en Afrique sub-saharienne.

La situation est assez semblable au Québec, où la prévalence de l'infection par le VIH est en augmentation entre 1997 et 2002, principalement chez les homosexuels masculins (4-6). Les données de la cohorte OMEGA retrouvent cependant des chiffres d'incidence plus faibles qu'en France, inférieure à 1% (5-6). Le dernier rapport disponible (7) fait état en 2009 de 307 nouveaux diagnostics d'infection VIH au Québec (sur 616 infections rapportées en 2009) et les homosexuels masculins représentaient 77.7% des nouveaux diagnostics soit 200 cas environ. Par ailleurs environ 15% des homosexuels masculins infectés par le VIH ignoraient leur séropositivité, et on considère que 13.5% des homosexuels Québécois sont infectés par le VIH.

De nouvelles approches de prévention de l'infection par le VIH sont donc nécessaires pour prendre en compte les limites des stratégies actuelles. Parmi les mesures de prévention qui peuvent être proposées à ces personnes, le traitement antirétroviral pré-exposition (PrEP) pourrait trouver sa place (8). En effet, compte tenu de l'échec actuel des stratégies de vaccination et des microbicides, ce type de stratégie couplée aux autres mesures de prévention (usage du préservatif, modification des

comportements sexuels) permettrait possiblement une réduction de la transmission sexuelle du VIH comme cela a été réalisé dans le cadre de la transmission materno-fœtale de l'infection par le VIH. Plusieurs études sont actuellement en cours dans le monde pour évaluer cette stratégie de traitement pré-exposition dans les populations à risque mais peu d'études concernent les homosexuels et aucune étude n'est réalisée actuellement en France ni au Québec, alors que ces deux pays riches seraient a priori les plus à même de mettre en place ce type de stratégie préventive si elle devait s'avérer efficace.

Le premier essai de PrEP a été initié en 2004 chez 936 femmes au Ghana, au Cameroun et au Nigéria et financé par la Fondation Bill et Melinda Gates et coordonné par le FHI (Family Health International) (9). Il s'agissait d'une étude évaluant un traitement continu par le ténofovir par comparaison au placebo. Cette étude a permis de vérifier la bonne tolérance du traitement. Aucun effet indésirable notable clinique ou biologique n'a été rapporté au cours de cette étude ni aucune augmentation des comportements à risque.

Seules deux contaminations ont été observées dans le groupe ténofovir contre 6 dans le groupe placebo mais le nombre de contaminations était trop faible pour pouvoir conclure de façon formelle à l'efficacité de cette stratégie même si elle est vraisemblable. De façon intéressante, il n'a pas été observé de changement des comportements sexuels pendant cette étude, avec plutôt une diminution du nombre de partenaires sexuels et de rapports non protégés (10).

Plus récemment ont été rapportés les résultats de l'essai CAPRISA 004, évaluant en Afrique du Sud l'efficacité et la tolérance d'un gel vaginal de ténofovir à 1%, en prévention de l'infection par le VIH (11). Cette étude randomisée en double-aveugle contre placebo chez 889 femmes de 18 à 40 ans a apporté pour la première fois la démonstration de l'efficacité de cette stratégie de prophylaxie pré-exposition de l'infection VIH. En effet, l'utilisation du gel de ténofovir appliqué dans les 12 heures avant les rapports sexuels avec une seconde dose appliquée dans les 12 heures après les rapports, a permis de réduire de 39% (intervalle de confiance à 95% : 6–60%) l'incidence de l'infection par le VIH dans le groupe ténofovir par rapport au groupe placebo (5.6% vs. 9.1%). Cette diminution de l'incidence de l'infection VIH s'est également accompagnée d'une diminution de l'incidence de l'infection à HSV-2 de 51%. L'efficacité du gel de ténofovir était d'autant meilleure que l'observance était élevée. Enfin, au cours de cette étude il a été observé une diminution du nombre de rapports sexuels et une augmentation de l'utilisation du préservatif dans les deux bras.

Lors de la dernière conférence sur le SIDA à Vienne ont été également rapportés les résultats d'une étude sponsorisée par le CDC aux Etats-Unis qui a inclus 400 homosexuels masculins (12). Cette étude randomisée contre placebo avait surtout pour but d'évaluer la tolérance d'une prophylaxie pré-exposition par le ténofovir à raison de 300 mg/j (un comprimé par jour). Au cours des deux années de cette étude, la tolérance clinique et biologique du ténofovir s'est révélée tout à fait identique à celle du placebo, en particulier en ce qui concerne les élévations de la créatinine ou des transaminases et les hypophosphorémies. Cette étude randomisée contre placebo n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer l'efficacité de cette stratégie mais il est intéressant de constater que pendant la phase de double-aveugle 3 séroconversions pour le VIH dans cette étude ont été observées dans le groupe placebo, aucune dans le bras ténofovir. Quatre autres séroconversions ont également été observées avant la phase de randomisation dans l'étude. Il n'a pas été noté non plus dans cette étude une augmentation des rapports sexuels non protégés. Ces résultats sont donc encourageants tant en ce qui concerne la tolérance de la PrEP qu'en ce qui concerne sa probable efficacité.

Enfin les résultats de l'étude iPrEx sont venus confirmer la preuve du concept de l'efficacité des PrEP en prévention de l'infection VIH (13). Cette étude sponsorisée par le NIAID (iPrEx), la Bill et Melinda Gates Foundation, et l'Université de Californie a recruté 2499 homosexuels aux Etats-Unis, au Brésil, en Equateur, au Pérou, en Afrique du Sud et en Thaïlande afin d'évaluer l'efficacité d'une stratégie de Truvada® versus placebo en traitement continu par voie orale. Les résultats de cette étude, après un suivi médian de 1,2 ans, ont démontré une réduction de l'incidence de l'infection VIH de 44% (IC 95% : 15-63) dans le bras Truvada® par rapport au bras placebo. L'efficacité de la stratégie semblait directement liée à l'observance du traitement, elle était en effet plus élevée (73%) chez les volontaires dont l'observance était de plus de 90%, et seulement 9% des 34 sujets infectés avaient du TDF ou



FTC détectable dans le sang (13). La tolérance du traitement était rassurante avec une fréquence faible et identique dans les deux bras d'événements graves, et seulement une fréquence plus élevée de nausées et de perte de poids inexplicée dans le bras Truvada®. Il y avait cependant une tendance à plus d'élévation de la créatinine (2% vs. 1%) dans le bras Truvada® ( $p=0.08$ ). De plus, il a été observé au cours de l'étude une augmentation de l'utilisation des préservatifs et une réduction du nombre de partenaires.

Ces résultats, dont l'efficacité fut moins bonne qu'attendue (les auteurs espéraient démontrer une efficacité d'au moins 30%) ont suscité néanmoins un certain nombre d'interrogations en raison de la population ayant participé à l'essai (surtout en Amérique du Sud, sujets très jeunes, beaucoup de sexe tarifié et de prise importante d'alcool), de la survenue de deux cas de résistance du VIH au FTC chez les deux volontaires déjà infectés à l'inclusion et randomisés dans le bras Truvada®, et de l'incertitude sur la tolérance à long terme de cette stratégie (14). Une étude de roll-over est actuellement en cours afin d'évaluer cette même stratégie en ouvert chez les participants d'iPrEx pour en suivre l'efficacité et la tolérance à plus long terme, ainsi que l'impact sur les comportements sexuels de la prise en ouvert de Truvada® après démonstration de son efficacité dans l'essai.

Les résultats de ces essais ont été pour l'instant considérés comme insuffisants par les autorités de santé Européennes pour mettre à disposition cette prophylaxie. Les recherches se poursuivent dans ce domaine, stimulées par ces premiers résultats encourageants.

Il existe en effet plusieurs autres études en cours dans le monde évaluant l'efficacité de cette stratégie de PrEP à base d'antirétroviraux dans la prévention de l'infection par le VIH chez l'homme. Ces essais de PrEP s'adressent à des couples séro-différents, des femmes à haut-risque ou à des toxicomanes par voie intraveineuse. Dans tous les cas, les stratégies évaluées sont basées sur un traitement antirétroviral continu par voie orale associant une combinaison de ténofovir, ou de ténofovir et de FTC par comparaison à un placebo. Dans certains essais, un gel microbicide à base de ténofovir est aussi évalué.

De façon inattendue cependant, l'essai FEM-Prep qui évaluait une prophylaxie orale par Truvada° (1 cp/j) versus placebo chez 1951 femmes en Afrique (Kenya, Tanzanie, Afrique du Sud) a été interrompu de façon prématurée le 18 Avril 2011 suite à la recommandation du comité indépendant de l'essai qui a considéré, compte tenu d'un nombre de contaminations par le VIH identique dans chacun des deux bras, qu'il était peu vraisemblable que l'essai puisse démontrer un bénéfice de la prophylaxie par le Truvada. Ce premier résultat négatif d'un essai de Prep avec les antirétroviraux incite donc à la prudence sur la généralisation de cette stratégie (15).

En effet, quels que soient les résultats définitifs de ces études, il paraît peu vraisemblable cependant que la stratégie de PrEP continue soit utilisée en pratique compte tenu des contraintes d'un traitement antirétroviral permanent, de ses effets indésirables potentiels et de son coût.

Il semble en effet plus pertinent d'évaluer une stratégie de PrEP «à la demande», synchrone de l'exposition sexuelle car c'est de cette manière que la PrEP sera probablement prise par les sujets si elle devait s'avérer disponible. C'est d'ailleurs une stratégie de ce type qui est proposée dans la prévention du paludisme où le traitement prophylactique n'est administré que pendant la période où la personne est véritablement exposée au risque d'infection, tout en recommandant une prévention de la piqûre par des moustiquaires ou des crèmes anti-moustiques. Même s'il est possible qu'un traitement prophylactique «à la demande» soit intrinsèquement moins efficace qu'un traitement prophylactique continu, l'adhérence et la tolérance de ce type de stratégie pourraient être meilleures avec un rapport bénéfice-risque et coût-efficacité plus intéressant.

Par ailleurs les données obtenues chez l'animal sont en faveur de l'efficacité de ce type de stratégie de PrEP intermittente. En effet, les modèles animaux de traitement antirétroviral continu ou intermittent ont démontré l'efficacité d'une telle stratégie lors de la prévention de la transmission du SHIV après inoculation rectale répétée. Dans ce modèle (16) les macaques recevant un traitement par voie orale ou sous-cutanée associant ténofovir et emtricitabine avaient un risque réduit d'infection par le VIH par rapport aux macaques non traités. La même équipe a évalué, toujours dans le modèle animal, de nouvelles stratégies de traitement pré-exposition intermittent par voie orale avec le Truvada® (17). Les données récentes de ces expériences ont montré qu'avec des traitements

intermittents administrés 1 à 3 jours avant et 2 heures après les inoculations rectales, une protection efficace des animaux était obtenue, au moins aussi importante qu'avec un traitement continu (17). Par ailleurs, les animaux contaminés malgré cette prophylaxie ont été infectés de façon retardée avec des pics de virémie faibles par rapport aux animaux ne recevant aucun traitement, et n'ont pas présenté de mutations de résistance aux antirétroviraux. Enfin, ces mêmes auteurs ont montré une très bonne efficacité de la stratégie associant une double-dose de Truvada<sup>®</sup> deux heures avant l'inoculation avec un autre comprimé donné 24 heures après l'inoculation virale, un seul des 6 animaux infectés ayant été contaminé (cet animal avait des concentrations de TDF et FTC plus basses que les autres faisant suspecter une moins bonne absorption du produit). Dans ces études, il a également été observé après la prise d'un seul comprimé de Truvada<sup>®</sup> une très rapide (2 heures) détection de TDF et de FTC dans le plasma et au niveau intracellulaire (PBMC), et une diffusion au niveau des sécrétions rectales très satisfaisante 2 heures après l'administration du traitement pour le FTC et à 24 heures pour le TDF (17). Dans les biopsies rectales, le TDF-DP est détectable 2 heures après la prise mais atteint des concentrations élevées après 24 et 48 heures, jusqu' à 7 jours plus tard. Il n'a cependant pas été observé de corrélation entre les concentrations de TDF et de TDF-DP (sang ou tissus) et la protection contre l'infection, le rapport dATP/TDF-DP semblant jouer un rôle plus important (18). Il semble également que l'administration d'une dose de Truvada<sup>®</sup> en post-exposition soit essentielle à la protection des animaux.

Une réflexion sur les essais de PrEP intermittente a d'ailleurs actuellement lieu aux Etats-Unis et une première étude de faisabilité sur 150 couples séro-différents vient de démarrer en Ouganda, sous l'égide de l'International AIDS Vaccine Initiative. Cette étude ne permettra pas d'évaluer l'efficacité de la stratégie intermittente mais comparera contre placebo, la tolérance, l'acceptabilité et l'adhérence de ce type de stratégie de PrEP intermittente (deux comprimés de Truvada<sup>®</sup> par semaine et après les rapports sexuels).

Deux autres essais de PrEP intermittente ont également démarré :

- HPTN 066 : Etude pharmacologique intensive pour mesurer les concentrations de TDF/FTC dans les sécrétions et le tissu ano-génital (60 participants aux USA)
- HPTN 067 : Evaluation de l'acceptabilité et de l'adhérence de schémas de PrEP à intervalles fixes ou dépendant du coït chez 360 personnes environ en Afrique et en Thaïlande.

Ces essais de PrEP intermittente ne sont pas de essais d'efficacité mais plutôt des études préliminaires à la réalisation d'un essai de phase III.

Il nous paraît donc souhaitable de mettre en place en France et au Québec une étude visant à démontrer qu'un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » permettrait de réduire le risque de transmission du VIH au sein de la communauté homosexuelle masculine exposée au risque de contamination par le VIH. La mise en place de cette étude permettra en outre de concevoir et de déployer le dispositif nécessaire à la réalisation d'une telle prévention, si cette stratégie de PrEP ou d'autres développées ailleurs s'avéraient efficaces. Cette étude se déroulerait en deux phases afin de s'assurer des possibilités de recrutement, une première phase incluant environ 300 volontaires (200 en France et 100 à Montréal) et une deuxième phase incluant 1600 volontaires supplémentaires.

Le comité indépendant de l'essai sera chargé de faire des recommandations au conseil scientifique et à l'ANRS sur la pertinence de la poursuite de l'étude en fonction des données qui seront disponibles au fur et à mesure de la fin des autres essais de PrEP.

### **Stratégie thérapeutique proposée**

Il paraît donc licite d'évaluer une prise du traitement antirétroviral « à la demande » en fonction du moment du rapport à risque. L'efficacité de cette stratégie serait évaluée dans le cadre d'un essai clinique randomisé en double insu comparant un traitement antirétroviral «à la demande» à un placebo. La durée totale de cet essai sera déterminée par la survenue d'un nombre cumulé d'évènements (contaminations) suffisant pour une analyse statistique fiable. La taille de l'échantillon a

été calculée de manière à prévoir une durée de suivi, hors surveillance post-traitement, variant pour chaque participant d'1 à 3 ans selon la date de recrutement dans l'essai.

Dans la plupart des essais de PrEP actuellement en cours, c'est le Truvada<sup>®</sup> par voie orale (association de ténofovir et d'emtricitabine) qui est évalué par rapport à un placebo. L'avantage d'une telle stratégie est que de nombreuses données sont disponibles sur la tolérance de ce traitement au sein d'une large population de sujets séronégatifs pour le VIH. Chez les sujets infectés par le VIH, ce traitement est très bien toléré, avec un risque de toxicité rénale à long terme qui est limité en particulier si l'on envisage un traitement «à la demande». Le ténofovir et l'emtricitabine sont par ailleurs des molécules qui n'ont que peu d'interactions médicamenteuses. Enfin, les modèles animaux ont validé ce type de stratégie thérapeutique chez les macaques (16-18). Il paraît donc souhaitable de garder au sein du régime thérapeutique «à la demande» le Truvada<sup>®</sup> qui ne représente d'ailleurs qu'un comprimé, ce qui est relativement simple à absorber pour les sujets et facilite donc l'observance de cette stratégie. Les données disponibles dans les essais de PrEP continue avec le ténofovir sont à cet égard rassurants (9,12,13).

Le choix de ces molécules repose également sur leur longue demi-vie intracellulaire, le FTC-TP et le ténofovir-DF ayant tous les deux une longue demi-vie intracellulaire de 40 à 180 heures, respectivement chez l'homme ce qui suggère la possibilité d'une activité prolongée lorsque le traitement est administré au moment des rapports à risque (19-21). De plus, comme cela a été montré dans les modèles animaux (voir plus haut), des concentrations élevées de FTC-TP et TDF-DP sont observées dans les PBMC du sang circulant, dans les 1 à 4 heures suivant la prise orale chez l'homme. Des données récentes, confirment également la bonne diffusion au niveau du tissu rectal et vaginal du FTC et TDF après une dose unique de Truvada<sup>®</sup>, mais les concentrations de FTC-DP qui persistent longtemps (10 jours) dans les PBMC, ne sont détectables que 2 jours environ dans les tissus rectaux et vaginaux. Pour le TDF-DP, des concentrations élevées persistent pendant 14 jours dans tous les tissus (22).

Cette étude après dose unique de Truvada<sup>®</sup> retrouve également des concentrations plasmatiques détectables de TDF et FTC 14 jours après la prise d'un comprimé, ce qui pourrait permettre d'utiliser ces dosages comme une mesure d'observance. Par ailleurs, les données d'une autre étude présentée par le CDC ont montré dans un essai de PrEP l'intérêt du dosage dans les cheveux du TDF dont l'acceptabilité est bonne (88%), et dont la sensibilité est suffisante (46/47 sujets avaient des concentrations détectables, qui étaient d'ailleurs bien corrélées au comptage des comprimés et aux taux plasmatiques (23,24). Ces dosages permettront de s'assurer également que les sujets du groupe placebo ne reçoivent pas de TDF ou de FTC en dehors de l'étude.

Une sous-étude pharmacologique sera également proposée à 14 sujets afin de mesurer au niveau des compartiments sanguin, salivaire et rectal (biopsies rectales) les concentrations de TDF, et FTC dans les 24 heures suivant la prise de deux comprimés de Truvada<sup>®</sup>. Les sujets volontaires pour cette étude se verront proposer à différents points après la prise de deux comprimés de Truvada<sup>®</sup> (0, 30 min, 1, 2, 4, 8, et 24h) des prélèvements sanguins, salivaires et des biopsies rectales. Chaque sujet n'aura qu'une seule fois les biopsies rectales, afin que deux sujets soient évaluables par point. La mesure des concentrations de FTC et TDF dans les biopsies sera complétée par une étude de l'infectivité ex vivo des cellules rectales par le VIH, pour essayer de définir dans quelle mesure les concentrations mesurées peuvent être capables de bloquer l'infection par le VIH.

Le ténofovir et l'emtricitabine ont par ailleurs tous les deux une excellente activité antivirale sur le virus de l'hépatite B (VHB), et sont utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique B (25). Le VHB se transmettant selon les mêmes voies que le VIH, et représentant également une infection fréquente chez les homosexuels masculins, l'essai proposé offre l'opportunité d'étudier l'éventuelle réduction de l'incidence du VHB chez les participants randomisés dans le groupe Truvada. Cette étude de l'efficacité de la PrEP sur le VHB sera d'ailleurs un des objectifs secondaires de l'essai, qui sera analysé chez l'ensemble des participants et plus particulièrement chez ceux qui resteraient en dessous du seuil de séroprotection malgré la vaccination VHB qui leur sera systématiquement proposée.

La question pourrait se poser cependant d'utiliser pour la prophylaxie VIH un traitement antirétroviral potentiellement plus puissant afin d'améliorer encore son efficacité sans diminuer sa tolérance ni ses contraintes. C'est avec la névirapine que l'expérience est la plus importante de par son utilisation en prophylaxie de la transmission materno-fœtale chez la femme enceinte. Sa longue demi-vie, qui est de près de 60 heures après une dose unique de névirapine (25-30 heures en cas de prises journalières) et qui permet d'atteindre des taux plasmatiques élevés (400-500 fois les CI50 du virus) est à ce titre un atout (26-29). Une étude de phase II, évaluant l'utilisation de la névirapine en traitement pré-exposition chez 33 sujets à haut-risque n'a pas mis en évidence de problème de tolérance même avec une administration répétée (1 à 2 fois par semaine ou 1 jour sur 2 pendant 12 semaines) (26). En particulier, aucune élévation des transaminases n'a été observée dans le groupe recevant 1 dose par semaine (n=12), y compris chez un sujet infecté par le VHC ayant des transaminases à 5N à l'entrée dans l'étude. Le risque d'une telle stratégie en cas d'échec est cependant d'exposer les sujets à un virus présentant des mutations de résistance à la fois à l'emtricitabine (mutation M184V) et aux analogues non nucléosidiques. En revanche le risque d'émergence de la mutation K65R paraît très faible si on se réfère à l'essai GILEAD 934 comparant Truvada et efavirenz à Combivir et efavirenz (30). Cependant, l'efavirenz ne paraît pas une molécule utilisable en prophylaxie en raison de ses effets indésirables neurosensoriels très fréquents en début de traitement. Par ailleurs, la tolérance de la névirapine n'est pas optimale et on pourrait craindre des réactions d'hypersensibilité ou des hépatites toxiques comme cela est parfois observé chez les sujets infectés par le VIH, en particulier lorsque le taux de CD4 est élevé ce qui sera le cas dans notre population de sujets. Pour ces raisons, nous n'avons pas retenu l'utilisation de la névirapine dans la stratégie thérapeutique.

D'autres molécules pourraient être associées au Truvada®. Le raltégravir, ou l'atazanavir pourraient sembler intéressants mais le nombre de comprimés devient plus important, l'expérience en prophylaxie plus limitée, et surtout leur courte demi-vie représente un obstacle théorique à leur utilisation discontinue. Des données récentes montrent malgré tout une bonne efficacité du maraviroc en gel pour prévenir l'infection virale par voie vaginale chez les singes (31), et le maraviroc diffuse très bien chez l'homme au niveau rectal et vaginal avec des concentrations 10 fois plus élevées que dans le sang (32). Cependant là encore, en raison d'une courte demi-vie nécessitant deux administrations par jour, d'un risque de toxicité hépatique précoce, d'une infection possible par des virus de tropisme X4, et d'une tolérance encore imparfaitement connue sur le long terme, il ne semble pas opportun d'associer le maraviroc au Truvada® dans notre étude.

Le traitement en prise unique du Quad développé par Gilead et associant TDF, FTC, elvitegravir et un nouveau booster pourrait être intéressant mais là encore les données de tolérance sont trop limitées pour envisager cette stratégie en prophylaxie chez des sujets non infectés.

Il existe théoriquement plusieurs façons d'administrer une PrEP « à la demande » ou intermittente, et relativement peu d'éléments sont aujourd'hui disponibles pour faire un choix.

Dans l'étude IAVI en Ouganda, la PrEP intermittente utilisée évalue un traitement par Truvada® à raison d'un comprimé deux fois par semaine et après les rapports sexuels.

Les modèles animaux de PrEP intermittente sont très utiles pour essayer de configurer un schéma de PrEP intermittente chez l'homme. De plus, les données de pharmacocinétique du TDF et du FTC permettent d'envisager une prophylaxie intermittente compte tenu de leur longue demi-vie intracellulaire de 40 à 180 heures, respectivement pour l'emtricitabine et le ténofovir chez l'homme (19-21). Les demi-vies plasmatiques sont également longues de 10h pour l'emtricitabine et de 17h pour le ténofovir avec une excellente diffusion de ces molécules dans tous les compartiments. Par ailleurs, le pic de concentration plasmatique est obtenu 1 à 3h après l'administration d'un comprimé, avec de façon vraisemblable un pic de concentration intracellulaire concomitant. Les premières données des études pharmacocinétiques dans les essais de PrEP intermittente confirment également la rapide diffusion de ces molécules et leurs dérivés phosphorylés au niveau des tissus en particulier rectal et vaginal, en faisant des molécules attractives pour cette stratégie de PrEP. Cependant, en l'absence de corrélation claire entre des concentrations intracellulaires de ces molécules et leur

efficacité à prévenir la contamination par le VIH, il persiste une zone d'incertitude sur le meilleur schéma à envisager. De plus, le schéma proposé doit être suffisamment simple et pratique pour qu'il puisse être adopté et appliqué par le plus grand nombre de sujets.

Nous avons donc choisi dans cet essai pour les sujets dont l'exposition au risque d'infection par le VIH serait intermittente, un schéma de prophylaxie pragmatique, simple à suivre.

Il paraît nécessaire de démarrer la prophylaxie avant l'exposition au risque, de la poursuivre tant que le sujet est exposé, et de prendre une dernière prise après le dernier rapport sexuel.

Nous avons considéré que dans cette étude, les sujets n'auraient besoin de prophylaxie qu'en fonction de leur activité sexuelle.

Des études épidémiologiques récentes réalisées en Thaïlande chez des homosexuels masculins apportent d'ailleurs des éléments permettant de justifier l'évaluation de telles stratégies de traitement « à la demande ». En effet, dans cette population d'homosexuels masculins, l'activité sexuelle était concentrée sur 1 ou 2 jours par semaine (70%) le plus souvent le samedi et le dimanche. Dans plus de 70 % des cas, cette activité sexuelle était également planifiée ce qui permet de valider l'utilisation d'un traitement pré-exposition administré quelques heures avant le rapport sexuel (33,34).

Des données similaires sont disponibles en France à partir de l'enquête menée par AIDES en 2009 auprès d'un échantillon de 462 personnes séronégatives. Plus de la moitié des personnes planifiaient plusieurs heures à l'avance leurs rapports sexuels, qui étaient le plus souvent les samedis et dimanches. De même plus de 40% des personnes interrogées étaient intéressées par une participation à une telle étude.

Une fois prises en compte toutes ces considérations, nous proposons le schéma suivant de PrEP « à la demande » :

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo avant le premier rapport sexuel avec un repas si possible (idéalement au moins 2 heures avant le premier rapport, au maximum 24h avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés) avec un repas si possible pendant la période d'activité sexuelle,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo, environ 24 heures **après le dernier rapport sexuel** avec un repas si possible. **Cette prise d'un comprimé de Truvada après les rapports sexuels est capitale et son importance sera rappelée aux participants.**

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au moins 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut-être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir, et dernier comprimé le dimanche soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 6 heures avant ou après l'horaire prévu.

Les participants qui n'auront pas pu suivre ce schéma (prise de 2 comprimés au minimum 2 heures avant le premier rapport) devront prendre les deux comprimés de Truvada® le plus rapidement possible avant le premier rapport sexuel, et continuer ensuite à raison d'un comprimé toutes les 24 heures, et 24 heures après le dernier rapport sexuel.

En ce qui concerne les périodes d'activité sexuelle suivantes, le schéma sera repris et une double dose devra être prise avant le premier rapport sexuel, sauf si la dernière prise de Truvada® date de **moins d'une semaine**, auquel cas une simple dose sera suffisante.

Cette dose de charge est justifiée par les résultats obtenus chez l'animal. Il s'agit d'une stratégie habituelle en pathologie infectieuse, lorsque l'on veut atteindre plus rapidement des concentrations efficaces d'un médicament. Ceci a été vérifié avec le FTC (20). Une étude pilote réalisée par Gilead

(Etude 901) avait évalué une double dose de Ténofovir dans un essai de phase II d'escalade de dose chez 8 sujets qui ont reçu chacun 27 jours de TDF à la dose de 600 mg/j avec une bonne tolérance (35). Une double dose de Truvada® a aussi été utilisée dans l'essai ANRS Temaa de prophylaxie de la transmission materno-fœtale du VIH avec une bonne tolérance après une administration unique (36), ainsi que dans un autre essai clinique (Tenoplus) où 10 sujets en échec ont reçu pendant 4 semaines une double dose de TDF avec une tolérance correcte, un sujet ayant malgré tout développé un syndrome de Fanconi après deux semaines de traitement mais 4 patients avec une bonne réponse virologique à 4 semaines ont poursuivi le traitement à double dose avec une bonne tolérance pendant 24 semaines au total (37).

Une **surveillance attentive de la tolérance** devra donc être réalisée au cours de cet essai, et les sujets volontaires seront bien sûr informés des données disponibles dans cet essai et en dehors de l'essai, en particulier si des informations nouvelles quant à la sécurité de la stratégie étaient disponibles. Le comité indépendant de l'essai veillera tout particulièrement à la sécurité des participants.

### Justification du placebo

Il s'agit d'un point essentiel de discussion du projet.

En effet le protocole actuel repose sur la preuve du concept de l'efficacité **de la PrEP continue par le Truvada®** fournie par l'essai iPrEx, mais considère que ce résultat ne conduira pas à la mise à disposition du Truvada® en prophylaxie tant que d'autres schémas de prophylaxie plus efficaces n'auront pas été validés, et en particulier des schémas de PrEP intermittents. Par ailleurs les résultats d'iPrEx sont peu extrapolables à une population européenne bien informée et qui a un accès facile aux traitements post-exposition par exemple.

En effet, l'efficacité du Truvada® donné tous les jours dans l'essai iPrEx s'est révélée inférieure aux prévisions des investigateurs (démontrer au moins 30% d'efficacité) puisque l'efficacité observée n'était que de 44% avec un intervalle de confiance allant de 15 à 63% d'efficacité. Par ailleurs l'efficacité de la stratégie variait fortement avec l'observance alors qu'un traitement continu journalier expose à un risque élevé de mauvaise observance. Ce défaut d'observance d'une stratégie de prophylaxie continue peut d'ailleurs peut-être expliquer les résultats négatifs de l'essai Fem-Prep. Les schémas intermittents sont donc particulièrement intéressants à évaluer et l'essai que nous proposons est le seul à évaluer un schéma de prophylaxie intermittente **avec un objectif d'efficacité** au sein d'une population d'homosexuels masculins.

Nous pensons que la meilleure façon d'évaluer un schéma de PrEP « à la demande » reste celui d'un **essai randomisé contre placebo**, et cela pour trois raisons principales.

- 1- L'efficacité de la stratégie de prévention par le Truvada® en continu est au mieux modeste (15-63% dans iPrEx) et ne peut constituer aujourd'hui une stratégie de référence, en particulier dans un contexte européen et canadien bien différent du contexte Sud Américain où l'essai iPrEx a été réalisé (très jeunes homosexuels, forte proportion de sexe tarifé, peu d'utilisation des traitements post-exposition). Cette prudence quant à l'efficacité de cette stratégie est justifiée par les résultats négatifs de l'essai Fem-Prep, même si ceux-ci ont été obtenus dans un autre contexte et chez des femmes.
- 2- Un essai contre placebo permet de maintenir l'aveugle sur le traitement et justifie une attention particulière des participants vis-à-vis des stratégies de réduction des risques. En conséquence, il est vraisemblable que comme dans les autres essais menés contre placebo, une diminution des comportements à risque soit observée dans notre étude. Le risque de désinhibition des comportements paraît élevé dans un essai en ouvert.
- 3- Dans un essai de non-infériorité comparant un traitement continu à un traitement intermittent, il faudrait inclure plus de 20.000 participants, sans garantie toutefois de démontrer l'efficacité de la prophylaxie intermittente même en cas de non-infériorité établie avec l'administration continue. En effet, le risque que les participants du groupe continu prennent leur traitement de manière intermittente ne saurait être négligé et pourrait aboutir à des modalités

d'administration dans les deux groupes suffisamment proches pour que la non-infériorité soit établie quel que soit le niveau de protection, y compris nul, conféré par le traitement.

Par ailleurs, il paraît difficilement envisageable aujourd'hui d'envisager d'utiliser sur le long terme une PrEP continue en raison des problèmes d'observance, de tolérance et de coût qu'elle générerait.

Il nous paraît important d'évaluer d'autres schémas de PrEP que celui d'un traitement continu, et plus particulièrement celui d'une PrEP intermittente car c'est vraisemblablement de cette manière que la PrEP sera prise par les sujets. De plus, pour les sujets n'ayant que des rapports sexuels concentrés sur certains jours de la semaine, il ne paraît pas logique de leur administrer un traitement continu.

Par ailleurs, dans la mesure où la PrEP n'est pas actuellement disponible, il semble éthiquement acceptable de proposer un essai contre placebo en informant précisément les volontaires des risques et bénéfices potentiels de leur participation à l'essai, et en leur rappelant les modes de prévention déjà éprouvés (préservatif, modification des comportements sexuels, traitements post-exposition). Le comité indépendant de l'essai jouera un rôle crucial, afin de réévaluer périodiquement en cours d'essai la pertinence de la poursuite du protocole à partir des données de l'essai et des autres études.

L'utilisation d'un placebo est également importante pour d'autres raisons. Premièrement, les participants et les investigateurs seront en aveugle, ce qui est important pour diminuer les biais en cours d'étude. En effet, sans placebo il y a risque de modifications des comportements à risque selon le groupe de traitement, introduisant des biais rendant impossible l'interprétation des résultats, un essai en double insu étant essentiel pour une évaluation objective. Deuxièmement, l'utilisation d'un placebo aidera les participants à comprendre que, l'efficacité prophylactique du Truvada® dans l'infection VIH n'étant pas de toute façon absolue, ils doivent continuer à se protéger afin de ne pas être contaminés (il pourrait y avoir un risque par exemple dans un essai en ouvert que les sujets sous prophylaxie, se croyant protégés aient des conduites de désinhibition). Ils se trouveront ainsi exactement dans la même position que les participants des essais de vaccin préventif du VIH. Enfin, ce type d'étude contre placebo permettra de mieux évaluer la tolérance de cette stratégie puisque la notification des effets indésirables associés au traitement sera faite sans connaître le groupe de traitement. Compte tenu du schéma de traitement proposé, il est essentiel de s'assurer de la tolérance de la stratégie, et la comparaison à un placebo permet de s'affranchir par exemple des biais de déclaration des effets indésirables par le médecin ou le sujet en fonction de la connaissance du bras de traitement.

Enfin, si une cohorte observationnelle d'une PrEP intermittente était proposée, les résultats seraient difficiles à interpréter car ils ne pourraient permettre de conclure à l'efficacité de cette stratégie. Or il paraît essentiel de continuer à évaluer ces stratégies de PrEP pour déterminer celles qui seront les plus efficaces et confirmer les résultats des premières études. En effet, rappelons que l'objectif de ces études est de réduire l'incidence des nouvelles contaminations par le VIH dans ce groupe à haut risque qu'est celui des homosexuels masculins en France et au Québec.

Ainsi, le schéma proposé contre placebo, même s'il n'est pas idéal, semble la façon la plus appropriée d'évaluer une stratégie de prévention partielle comme la PrEP intermittente, afin d'obtenir des résultats clairs et non biaisés.

Il restera à démontrer que dans ces conditions l'essai reste suffisamment attractif, et que des volontaires pourront être recrutés en nombre suffisant. C'est pour cette raison que l'essai est planifié avec une première phase de faisabilité afin de voir s'il est effectivement possible de recruter 300 volontaires.

### **Counseling et autres composants de l'intervention préventive**

Le traitement préventif est inclus dans une intervention comportant les interventions préventives standards, avec une composante communautaire et une composante individuelle ; la première comporte de l'information, des actes de dépistage et des soins, counseling standardisé à chaque

visite et la deuxième des entretiens motivationnels. Les méthodes d'évaluation de l'essai s'attacheront à identifier les effets propres de ces composantes.

### **Questions de recherche socio-comportementales**

L'éventuelle mise à disposition dans le futur d'un traitement préventif à la demande n'est pas sans soulever de nombreuses questions socio-comportementales. Il est important de souligner que le cadre du protocole fait que les sujets ne sauront pas s'ils prennent ou non un traitement efficace et la question leur sera régulièrement posée au cours de l'essai. Les réponses aux questions et aux hypothèses de recherche ci dessous seront donc limitées, avec une validité applicable uniquement à des sujets participants à des essais de prévention. Cependant, les données seront non seulement utiles pour interpréter les résultats principaux de l'essai mais aussi, si l'hypothèse d'efficacité est démontrée, pour la mise en place d'une future cohorte observationnelle de sujets prenant la PrEP dans la vie quotidienne.

La première question est celle de la compensation des comportements à risque, entraînant d'un point de vue populationnel un moindre bénéfice de santé publique malgré la protection partielle apportée au niveau individuel. Dans la littérature, la compensation du risque a essentiellement été envisagée par la déshinhibition des comportements, mesurée par le moindre recours au préservatif. Les analyses d'essais PrEP déjà réalisées sur des femmes exposées au VIH ou chez les homosexuels n'ont pas montré d'effet d'augmentation des conduites à risque mais il s'agissait d'études conduites contre placebo (9,11,13). Cependant, on ne dispose pas de données quant à l'impact comportemental d'une telle stratégie chez des homosexuels masculins. En utilisant comme indicateur de compensation du risque le taux d'utilisation systématique du préservatif, les essais antérieurs de PrEP n'ont pas cependant démontré d'impact négatif de l'essai sur ce marqueur. Toutefois, la compensation doit s'envisager sur d'autres dimensions que la seule utilisation systématique du préservatif, notamment pour les personnes susceptibles d'entrer dans cet essai qui à priori risquent d'avoir plus de difficultés à observer la norme préventive. La compensation pourrait s'exprimer par la modification des réseaux sexuels, par un plus grand nombre de partenaires, ou par une plus grande diversité de styles de partenaires, ainsi que par un changement des pratiques : l'adoption de pratiques plus risquées ou l'abandon des stratégies partielles de réduction des risques.

La deuxième question est celle de l'observance au traitement, en particulier du schéma horaire par rapport aux prises de risque. Les difficultés pourraient être de plusieurs ordres et elles recouperaient celles rencontrées par les personnes vivant avec le VIH:

- Les oublis : notamment en cas de difficulté à anticiper le risque, ou oubli de la prise après l'exposition
- Les erreurs de respect des schémas indiqués, en particulier par rapport aux horaires, et en cas d'exposition répétées dans une période de temps courte
- Les erreurs de posologie (sous dosage ou surdosage)

La troisième question qui est posée par la mise à disposition d'un traitement préventif est celle de la réappropriation du traitement en pratique en fonction de la perception des risques du sujet. Il est possible que les sujets sélectionnent le recours à un traitement « à la demande » et ne l'utilisent pas systématiquement avant toute exposition. Cette question est différente de celle de l'observance classique à un traitement. Il s'agit de déterminer si en fonction de la perception du risque potentiel et du contexte des relations sexuelles, les sujets décident ou non intentionnellement d'utiliser le traitement, en addition ou en substitution du préservatif. En d'autres termes, le contexte des prises de risque, les préférences des pratiques sexuelles, pourraient représenter des facteurs qui influencent certains sujets à choisir d'utiliser ou non le traitement, de le réserver à certains partenaires ou pour certaines pratiques.



Enfin, la quatrième question posée est celle du rôle des entretiens motivationnels. Indépendamment du counseling standard qui fera partie systématiquement de l'essai, un counseling approfondi, avec une approche motivationnelle sera proposé, mais sera-t-il utilisé en pratique ? Les sujets qui ont recours à ce counseling ont-ils des caractéristiques différentes en termes d'exposition au risque ? Le recours au counseling est-il associé à un plus grand renforcement d'utilisation du préservatif, à une meilleure observance, à un meilleur recours au traitement ?

Pour répondre à ces questions, le volet socio-comportemental comportera un volet quantitatif à l'aide d'auto-questionnaires et un volet qualitatif qui portera sur un sous-groupe de volontaires, il comprendra des entretiens menés auprès de 30 sujets pour appréhender leur vécu au cours de l'intervention.

### **Rapport coût-efficacité des différentes stratégies de prévention étudiées**

L'estimation des coûts et le cas échéant analyse coût-efficacité des stratégies de PrEP (y compris du coût de la surveillance nécessaire pour la tolérance de la PrEP) et du counseling sera réalisée dans cette étude par une équipe spécialisée qui prendra en compte les coûts de ces stratégies de prévention et ceux de l'infection par le VIH (coût des traitements, du suivi biologique et médical, des hospitalisations, des arrêts de travail) et des autres IST.

Cette analyse des coûts sera essentielle pour valider ce type de stratégie préventive, et permettre des recommandations officielles.

## **2. ANCRAGE COMMUNAUTAIRE**

Un ancrage communautaire du projet s'est organisé autour du TRT5 qui est associé à la recherche clinique de l'ANRS depuis 1993. A la demande de l'investigateur principal, le TRT5, la Coq SIDA et le réseau Action zéro séro ont participé à l'élaboration du projet PrEP. Ces associations vont désormais accompagner le projet en participant au comité de consultation communautaire de l'essai, afin de prendre en compte les besoins et les attentes de la communauté. Ce comité pourra s'élargir à toutes les associations communautaires qui le souhaiteraient.

L'association AIDES sera un partenaire important du projet en particulier pour sensibiliser la communauté Gay à ce projet et participer au recrutement des volontaires par les actions de prévention déjà menées par cette association dans les bars et clubs gays.

## **3. OBJECTIFS**

### **3.1. OBJECTIF PRINCIPAL**

Evaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » versus placebo au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes exposée au risque d'infection par le VIH.

### **3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES**

- Evaluer **l'évolution des comportements sexuels et les éventuels comportements à risque en cours de participation à l'essai.**
- Etudier **l'incidence du VIH selon les comportements sexuels.**
- Etudier les **facteurs associés aux modifications de comportements à risque pendant l'essai.**

- Evaluer les **comportements sexuels et l'incidence du VIH selon que les volontaires pensent recevoir le produit actif ou son placebo.**
- Evaluer **l'évolution des comportements sexuels et le risque de contamination par le VIH** au cours de l'essai selon que les participants reçoivent ou non un **counseling approfondi.**
- Evaluer **l'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant**, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- Evaluer **la tolérance du traitement**, avec en particulier :
  - . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques.
  - . L'évaluation de la toxicité rénale
- Evaluer **l'observance du traitement**, à l'aide de plusieurs méthodes :
  - . Les auto-questionnaires,
  - . Le décompte des unités de traitement,
  - . Les dosages d'antirétroviraux dans le plasma et les cheveux (35,36),
- Evaluer l'effet prophylactique du traitement sur **la contamination par le VHB**
- Evaluer **l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles**
  - . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV
- Evaluer **les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés**
  - . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
  - . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
  - . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

### 3.3. OBJECTIFS DES ETUDES ANCILLAIRES

- Etudier la **pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau plasmatique, salivaire et rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 14 volontaires).**

Les sujets volontaires se verront proposer des prélèvements sanguins, salivaires à plusieurs temps (0, 30 min, 1, 2, 4, 8, et 24h) après une prise unique de 2 comprimés de Truvada<sup>®</sup>, ainsi qu'une série de 2 biopsies rectales par volontaire, 2 volontaires étant évalués pour chaque point horaire.

Une étude de l'infektivité des cellules rectales ex vivo par le VIH sera effectuée.
- Etudier les concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des patients infectés par le VIH (à la visite la plus proche de l'infection par le VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
- Estimer **le coût et le cas échéant le rapport coût-efficacité** des différentes stratégies de prévention étudiées.

- Explorer par une étude qualitative, **les motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
- Etudier les **variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH.**
- Evaluer **le rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH** (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) **et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux**, par une étude cas-témoin à la fin de l'essai.
- Identifier **des signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés par une étude cas-témoin à la fin de l'essai.

## **4. METHODOLOGIE**

### **4.1. PLAN EXPERIMENTAL**

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, randomisé, en double insu, comparatif versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique « à la demande », chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes à haut risque d'infection par le VIH.

L'essai portera sur 2 groupes parallèles recevant « à la demande »

- soit un traitement de Truvada<sup>®</sup>
- soit un traitement de placebo de Truvada<sup>®</sup>

associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHA et VHB, traitement post-exposition de l'infection par le VIH)

La posologie du Truvada<sup>®</sup> ou du placebo de Truvada<sup>®</sup> est la suivante:

- 2 comprimés avant le premier rapport sexuel avec un repas si possible (idéalement au moins 2 heures avant le premier rapport, au maximum 24h avant ce rapport)
- puis 1 comprimé toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés) avec un repas si possible pendant la période d'activité sexuelle,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> ou de placebo, environ 24 heures après le dernier rapport sexuel avec un repas si possible.

Après signature du consentement éclairé puis vérification des critères d'admissibilité, les sujets sont inclus dans l'essai.

Afin de détecter rapidement les infections par le VIH, **des tests sérologiques combinés de dernière génération (antigène et anticorps) seront réalisés à chaque visite.** Cela évitera le recours aux tests rapides dont la fiabilité n'est pas bonne en particulier en cas de primo-infection, ou d'infection récente (40). Les visites ont été programmées tous les deux mois à partir du deuxième mois, pour éviter aux sujets des visites trop fréquentes à l'hôpital, ce qui pourrait les démotiver. Ce délai semble aussi acceptable pour limiter le risque de sélection de résistance entre deux visites, en cas de contamination cliniquement inapparente (les primo-infections symptomatiques devraient être détectées). Les tests sérologiques systématiques devraient être suffisants pour détecter les primo-infections, mais en cas de doute la PCR sera techniquée en temps réel sur le prélèvement de la bibliothèque.

La durée de participation de chaque sujet dans l'étude sera variable. Selon les hypothèses d'incidence de l'infection VIH retenues dans l'essai, le suivi des sujets pourrait être d'1 à 3 ans. Tous les participants seront suivis jusqu'à ce que le nombre prévu d'évènements soit atteint, sans excéder 4 ans (cf. chapitre Analyses statistiques). Les visites de suivi auront lieu 1 mois après la visite de démarrage du traitement, puis à 2 mois, puis et tous les 2 mois jusqu'à la fin de l'essai. Les sujets recevront une information sur les symptômes de primo-infection qui justifieraient une visite immédiate.

### **Mise en œuvre de l'essai**

Pour des raisons pragmatiques et budgétaires, l'essai se déroulera en **2 phases** afin de s'assurer de la faisabilité générale de l'essai :

- une première phase dans laquelle il est prévu d'inclure environ 300 volontaires séronégatifs pour le VIH (environ 200 en France, 100 à Montréal) sur une période de 12 mois maximum,
- puis une deuxième phase au cours de laquelle 1600 volontaires supplémentaires seront inclus pour atteindre les 1900 sujets nécessaires.

La première phase de l'essai permettra de s'assurer de la possibilité du recrutement en France et au Canada dans le contexte des PrEP, et de valider les outils mis en place dans l'essai pour l'inclusion et le suivi des volontaires.

En cas de recrutement satisfaisant, et d'une bonne rétention des participants dans l'essai, d'autres centres seront progressivement ouverts en France et au Canada. Le succès de cette première phase permettra également de refaire un point sur le financement de l'essai et de solliciter d'autres contributions.

Il est aussi vraisemblable que d'autres pays seront impliqués dans l'essai afin d'atteindre plus rapidement le recrutement prévu. Une extension Européenne de l'étude est tout à fait possible, certains pays (Suisse, Belgique) ayant déjà manifesté un intérêt pour le projet. Un co-financement Européen du projet est envisageable via le programme FP7.

Enfin d'autres pays comme le Brésil ont fait part de leur intérêt pour cet essai et pourraient le rejoindre dans sa deuxième phase.

## **4.2. RANDOMISATION**

### **4.2.1 Listes de randomisation**

Les listes de randomisation seront établies par le statisticien de l'essai conformément aux procédures opératoires standard du SC10 de l'Inserm garantissant leur confidentialité.

Les participants seront randomisés dans l'un des 2 groupes : Truvada<sup>®</sup> ou placebo de Truvada<sup>®</sup> selon un rapport 1/1. La randomisation sera stratifiée sur le pays.

Ces listes confidentielles seront transmises à la société prestataire de service chargée de l'étiquetage des flacons.

### **4.2.2 Organisation pratique**

La randomisation aura lieu avant la visite d'inclusion (J0), le plus proche possible de J0 en s'assurant que le délai entre ces 2 dates est suffisant pour garantir l'approvisionnement du traitement du participant pour la visite d'inclusion (J0).

La randomisation sera réalisée de façon centralisée au moyen d'un système informatisé assurant un enregistrement complet des opérations.

Les critères d'admissibilité seront contrôlés au moyen d'un programme informatisé adapté aux critères définis dans le protocole.

Après validation des critères d'admissibilité, un numéro de traitement sera attribué dans l'ordre chronologique d'inclusion et selon la strate de randomisation.

Le résultat de la randomisation, accompagné de l'échéancier des visites du sujet, est envoyé par email à la pharmacie du centre clinique.

En cas de non respect de certains critères d'admissibilité, l'investigateur pourra proposer au sujet de renouveler, une fois seulement, la consultation de pré-inclusion sous réserve de l'autorisation expresse du coordonnateur et du chef de projet de l'essai et vérification du maintien du consentement par le sujet (l'information devra être au moins indiquée dans son dossier médical par l'investigateur). Dans ce cas, l'identification du sujet (numéro chronologique d'entrée dans l'essai et code alphabétique aléatoire de 4 lettres) attribuée initialement à la première consultation S-4 sera conservée à la deuxième pré-inclusion.

Une dérogation au respect des critères d'admissibilité peut être exceptionnellement envisagée. Toute demande de dérogation soumise par l'investigateur sera analysée et discutée par un comité d'évaluation selon les modalités définies dans la procédure opératoire standard du SC10 concernant le traitement de ces demandes. L'inclusion du sujet ne sera possible qu'après avis favorable express de ce comité. Les demandes de dérogation seront présentées au conseil scientifique. Au delà de deux dérogations accordées pour le même motif, un amendement aux critères d'admissibilité devra être discuté par le conseil scientifique.

#### **4.3. ECHEANCIER DE L'ESSAI**

Le début des inclusions est prévu fin 2011.

Durée de la phase initiale : 12 mois (inclusions de 300 volontaires et suivi des volontaires pendant cette période)

La durée de la phase d'inclusion sera de 24 mois (si passage à la phase définitive de l'essai).

Durée de participation par volontaire: la durée de participation des sujets sera variable. Le suivi dans l'essai débutera 4 semaines avant l'inclusion par la visite de pré-inclusion, et le suivi sous traitement continuera jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint, sans toutefois excéder 4 ans. Selon les hypothèses d'incidence de l'infection VIH retenues dans l'essai, la durée de suivi des volontaires pourrait être comprise entre 1 et 3 ans dans la phase définitive.

Durée totale de l'essai (phase initiale et phase définitive): 4 ans

Les sujets devenus séropositifs pour le VIH au cours de l'étude seront pris en charge pour leur infection par le VIH dans un service spécialisé. Ils seront revus dans le cadre de l'essai tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'essai. Un nouvel échéancier leur sera transmis.

## **5. POPULATION DE L'ESSAI**

### **5.1 CRITERES D'INCLUSION**

- Age  $\geq$  18 ans
- Homme (ou transgenre) ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Non infecté par le VIH-1, ni le VIH-2

- Risque élevé de contamination par le VIH : rapports sexuels anaux avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif
- Fonction rénale satisfaisante avec une clairance de plus de 60 ml/min (formule de Cockcroft)
- ALAT < à 2,5N,
- Absence d'anomalie significative sur la bandelette urinaire (résultat négatif ou traces pour le glucose et les protéines)
- Polynucléaires neutrophiles  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , hémoglobine  $\geq 10\ \text{g/dl}$ , plaquettes  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$
- Antigène HBs négatif et sérologie VHC négative (ou PCR VHC négative si sérologie positive)
- Acceptant d'être contacté personnellement, si possible par téléphone, SMS ou e-mail
- Acceptant les contraintes imposées par l'essai (visites tous les 2 mois)
- Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de la Sécurité Sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de Sécurité Sociale).
- Signature du consentement éclairé.

## 5.2 CRITERES DE NON INCLUSION

- Sujet en relation stable et exclusive avec une personne
- Utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels
- Déplacement prévu à l'étranger de plus de 3 mois consécutifs ou déménagement prévu dans une ville où l'étude n'est pas mise en place.
- Présence d'une glycosurie ou protéinurie significative > 1 + sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Présence d'une hématurie ou leucocyturie significative > 2 + sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Antécédents de maladie rénale chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie
- Antécédent de fracture osseuse pathologique non liée à un traumatisme
- Traitement par l'Interféron, Interleukine, corticoïdes ou antirétroviraux
- Traitement qui pourrait inhiber ou entrer en compétition avec l'élimination par sécrétion tubulaire des antirétroviraux
- Traitement en cours d'investigation
- Toxicomanie IV
- Sujet recevant ou allant recevoir un traitement potentiellement néphrotoxique (anti-inflammatoire au long cours)
- Maladie gastro-intestinale (ou nausées ou vomissements chroniques) gênant l'absorption des traitements
- Antigène HBs positif
- Sérologie VHC positive avec PCR HCV positive
- Maladie mettant en danger le pronostic vital (lymphome) ou autre maladie grave (cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, diabète instable) qui nécessiterait un traitement qui pourrait gêner l'adhérence au traitement

- Sujet potentiellement non compliant.

### 5.3 RECRUTEMENT DES SUJETS

La stratégie de recrutement inclura plusieurs composants et sera pilotée par un groupe ad hoc de l'essai sous la responsabilité de Jean-Marie le Gall (association AIDES) :

Les associations de lutte contre le SIDA (AIDES, Act Up, SIDA Info Services...) et les associations gays (SNEG, etc...) seront sollicitées pour favoriser la participation des sujets à cet essai.

Le recrutement lors de la phase initiale est prévu dans 5 sites : hôpital Saint-Louis (Pr Jean-Michel Molina), hôpital Tenon (Pr Gilles Pialoux), Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon (Dr. Laurent Cotte), l'Hôtel-Dieu du CHUM à Montréal (Dr Cécile Tremblay), la clinique du Quartier Latin à Montréal (Dr Jean-Guy Baril).

Les premiers éléments d'information sur l'étude seront donnés à l'occasion des interventions préventives menées par les associations dans les lieux de sociabilité gay et les lieux de rencontres sexuels.

Les média gay et spécialement internet seront largement utilisés avec un site web dédié à l'essai. Un appel à volontaires sera relayé par l'ANRS, dans la presse gay et grand-public, sur les sites de rencontres sur Internet, et dans les clubs.

La communication de l'essai est sous la responsabilité de l'ANRS, promoteur de l'essai.

**Une stratégie de communication pour l'essai** est mise en place avec constitution d'un groupe dédié sous la responsabilité de Marie-Christine Simon (ANRS).

La communication avant, pendant et après l'essai IPERGAY doit répondre à différents objectifs :

1. Informer la population des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et la communauté gay des buts poursuivis et des résultats attendus par l'essai, du comment et par qui il est conçu ainsi que de l'existence des autres essais déjà réalisés ou en cours,
2. Favoriser le recrutement et le maintien dans l'essai des volontaires en offrant un espace d'information, de questionnement et d'échange entre les participants et avec l'équipe mobilisée sur cet essai,
3. Donner une visibilité à cet essai vis à vis de la population générale, des institutions, des autres chercheurs et des organisations communautaires.

Le groupe de travail a pour tâche de rédiger un cahier des charges de la communication de l'essai qui dans les grandes lignes doit prévoir :

- une communication à destination de la population générale à visée informative mais qui permet aussi de toucher des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes qui ne fréquentent pas le milieu identitaire gay. L'expérience acquise sur d'autres études comme ANRS COM'TEST laisse aussi penser que ce type de communication assoit la légitimité du projet aux yeux du public visé.
- une communication ciblée dans et avec la communauté gay à la fois pour informer, recruter et maintenir l'attention sur l'essai sur toute sa durée. Cette communication sera pensée pour être renouvelée régulièrement (tous les six mois) car les visuels et les messages s'usent très rapidement dans un milieu saturé par les informations commerciales ou associatives.
- la conception et l'animation d'un site internet dédié à l'essai et comprenant deux secteurs : un secteur informatif sur l'essai auquel tous les outils de communication feront référence et un secteur dédié aux participants à l'essai.
- une communication à destination des CIDDIST, CDAG et médecins gays.

La conception et le plan de diffusion des outils de communications (messages, supports de communication [Flyers, Affiche, Publi-rédactionnel, bannières et bandeaux internet, etc..]) seront confiés à une agence de communication spécialisée sur la base du cahier des charges établi (appel d'offre) et soumis pour validation à l'ANRS.

## **6. TRAITEMENTS DE L'ESSAI**

### **6.1 SCHEMA DE TRAITEMENT**

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo avant le premier rapport sexuel avec un repas si possible (idéalement au moins 2 heures avant le premier rapport, au maximum 24h avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés) avec un repas si possible pendant la période d'activité sexuelle,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo, environ 24 heures **après le dernier rapport sexuel** avec un repas si possible. **Cette prise d'un comprimé de Truvada® après les rapports sexuels est capitale et son importance sera rappelée aux participants.**

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au moins 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut-être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir, et dernier comprimé le dimanche soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 6 heures avant ou après l'horaire prévu.

Les participants qui n'auront pas pu suivre ce schéma (prise de 2 comprimés au moins 2 heures avant le premier rapport) devront prendre les deux comprimés de Truvada® dès que possible avant le premier rapport sexuel, continuer ensuite à raison d'un comprimé toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle, et prendre un comprimé 24 heures environ après le dernier rapport sexuel.

En ce qui concerne les périodes d'activité sexuelle suivantes, le schéma sera repris et une double dose devra être prise avant le premier rapport sexuel, **sauf si la dernière prise de Truvada® date de moins d'une semaine**, auquel cas une simple dose sera suffisante.

Le traitement sera pris de préférence avec un repas (petit-déjeuner) ou juste après.

Si le sujet reçoit un traitement post-exposition par une trithérapie, le traitement de l'essai sera interrompu pendant cette période et repris une fois le traitement post-exposition terminé. Compte tenu du traitement potentiellement reçu dans la PrEP, et pour ne pas lever l'aveugle, les sujets qui auront besoin d'un traitement post-exposition recevront une association de Combivir® et de Kaletra® pendant 28 jours sauf avis contraire du médecin qui les prendra en charge. Les sujets présenteront une carte informant le médecin qui les prendra en charge qu'ils participent à un essai de PrEP avec le Truvada®.

### **6.2 TRAITEMENT DE L'ESSAI**

#### **6.2.1 Forme pharmaceutique, composition, conditions de conservation**

Le Truvada® se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 245 mg de ténofovir disoproxyl et 200 mg d'emtricitabine. Le principal excipient est le lactose monohydraté (80 mg).

Les comprimés sont à conserver dans le flacon pour protéger de l'humidité. Des piluliers seront fournis aux participants afin de leur permettre de conserver le traitement si besoin dans leur poche.

#### **6.2.2 Document de référence**

Le document de référence pour cet essai est le résumé des caractéristiques du produit (RCP).



## 6.3 CIRCUIT DES TRAITEMENTS DE L'ESSAI

### 6.3.1 Fourniture des produits

Le Truvada® et le placebo seront fournis gracieusement par Gilead Sciences.

### 6.3.2 Conditionnement, étiquetage, approvisionnement

Les comprimés de Truvada® ou de placebo de Truvada® seront conditionnés par Gilead Sciences dans des flacons (30 comprimés par flacon).

Une société prestataire de service sera mandatée par le promoteur afin d'assurer

- la réception des flacons fournis par Gilead,
- l'étiquetage et la mise sous aveugle des unités thérapeutiques (Truvada® et placebo),
- le stockage,
- la distribution des traitements aux pharmacies des centres participants en fonction des randomisations et des demandes d'approvisionnement.

Le SC10 transmettra à la société prestataire de service les listes de randomisation comportant le traitement (Truvada® ou placebo) attribué à chaque sujet identifié par une lettre identifiant le pays et numéro de traitement du sujet dans le pays (0001 à xxxx). Les produits seront étiquetés en fonction des listes de randomisation préétablies par le SC10. Sur l'étiquette figureront les informations légales et les lettres identifiant le pays (ex. : FR), le numéro du traitement (de 0001 à xxxx).

Tous les flacons auront une étiquette détachable où apparaissent les mentions légales et les lettres identifiant le pays, le numéro du traitement. Cette étiquette autocollante sera à coller sur l'ordonnance lors de la dispensation.

### 6.3.3 Dispensation du traitement

Le pharmacien de chaque centre, ou sous son couvert la personne qu'il aura désignée, sera responsable de la gestion des produits de l'essai.

A l'inclusion du sujet, le sujet se présentera au pharmacien avec l'ordonnance spécifique de l'essai sur laquelle figureront l'identifiant du sujet (attribué à la pré-inclusion S-4) et le numéro du traitement. Le pharmacien dispensera le flacon correspondant au numéro de traitement. Un flacon sera dispensé à la visite de J0, un flacon sera dispensé à la visite de M1, et ensuite 2 flacons à chacune des visites suivantes. Avant dispensation, le pharmacien note sur l'étiquette des flacons l'identifiant du participant (numéro chronologique d'entrée dans l'essai de 6 chiffres et code de 4 lettres) qui figure sur l'ordonnance.

Le pharmacien remplit la partie de l'ordonnance qui lui est réservée. L'étiquette détachable est à coller au dos de l'ordonnance. Une copie de l'ordonnance est remise au sujet.

L'ordonnance est dupliquée, la page 1 est conservée par la pharmacie et la page 2 est conservée par le service prescripteur dans le dossier du volontaire.

Pour chaque flacon dispensé, le pharmacien notera sur la fiche de gestion des traitements de l'essai, l'identifiant du participant, le numéro du traitement, le nombre de flacons dispensés et la date de la dispensation.

Il sera demandé au volontaire de rapporter à la visite suivante tous les flacons et comprimés restants afin qu'un comptage soit effectué.

## 6.4 TRAITEMENTS ASSOCIES

Toutes les prises concomitantes de médicaments seront notées dans le dossier médical puis saisies dans l'eCRF pendant toute la durée de l'essai (DCI, indication, dates de début et de fin).

La liste des médicaments contre-indiqués mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (Truvada®) à l'essai sera respectée.

## **7. COUNSELING ET INTERVENTIONS PREVENTIVES**

Dès la visite d'inclusion, tous les volontaires bénéficieront d'un counseling pré test selon le modèle RESPECT (41). Un entretien motivationnel est proposé à M1 et M12 (annexe E). Des séances supplémentaires seront offertes sur la base du volontariat.

Le counseling pré test sera réalisé par le médecin, l'infirmière ou l'accompagnateur. L'entretien motivationnel est réalisé dans ou hors du centre par un psychologue ou un intervenant communautaire formé. Les sujets recevront une information très précise sur le protocole et les risques encourus.

Des informations détaillées seront délivrées sur :

- les méthodes de prévention de l'infection par le VIH et les autres IST et en particulier la nécessité d'utiliser un préservatif lors de rapport anaux qu'ils soient insertifs ou réceptifs, l'absence d'éjaculation dans la bouche.
- les voies de transmission du VIH et des autres IST
- le mode d'utilisation adéquat du préservatif et des lubrifiants
- l'efficacité du traitement antirétroviral post-exposition (trithérapie) et les moyens d'accès à ce traitement en urgence après une exposition à risque. Dans ce cas, le traitement de l'essai sera interrompu et repris à la fin du traitement post-exposition (annexe H).
- le fait qu'ils participent à un essai contre un placebo et qu'il est essentiel de se protéger car le traitement qu'ils reçoivent ne procure potentiellement aucune protection vis-à-vis du VIH
- Les signes cliniques (fièvre persistante, éruption cutanée, aphtes, ganglions, neuropathie périphérique...) permettant de suspecter une **primo-infection par le VIH** ce qui justifierait une consultation en urgence avec des prélèvements sanguins, en dehors des visites prévues du protocole.
- Une information sur les stratégies de réduction des risques concernant les rôles actifs ou passifs et la prise en compte d'un éventuel traitement du partenaire si celui-ci est connu infecté par le VIH.
- Une information sera également délivrée concernant les IST qui pourraient être diagnostiquées en cours d'essai, leur traitement, celui de leur partenaire

Les sujets recevront également systématiquement des préservatifs et lubrifiants pour leur usage personnel à chaque visite de suivi.

**Il leur sera également demandé de ne pas fournir le traitement à leurs partenaires, le traitement étant strictement personnel.**

## **8. QUESTIONS DE RECHERCHE SOCIO-COMPORTEMENTALES**

Le volet socio-comportemental comportera un volet quantitatif sur l'ensemble des volontaires et un volet qualitatif portant sur un sous-groupe (recrutement de 60 sujets pour obtenir 30 sujets évaluables).

- Le **volet quantitatif** comportera un auto-questionnaire détaillé à l'inclusion (M0), un auto-questionnaire détaillé de suivi (M12 et M24) et un auto-questionnaire bref (tous les deux mois : M2, M4, M6, M8,..., M36). Ces questionnaires seront auto-administrés sous forme CAWI, c'est-à-dire sur ordinateur, et hormis pour l'auto-questionnaire d'inclusion, un lien vers le questionnaire en ligne sera

envoyé à chaque participant en amont de sa prochaine visite de suivi afin qu'il puisse le remplir directement de chez lui. Pour les participants qui, le jour de leur visite de suivi, n'auront pas rempli le questionnaire en ligne, un ordinateur sera à leur disposition pour remplir le questionnaire sur place.

Les **auto-questionnaires détaillés** seront composés de différents modules :

Un module socio-démographique, avec quelques indicateurs classiques (logement, situation professionnelle, situation personnelle, etc..) qui sera administré uniquement à J0 et M24

Un module « Vie sociale » avec des questions portant sur les sociabilités gays (lieux de sorties, de rencontre) ainsi que des questions documentant les expériences de discrimination et/ou de rejet vécues au sein même de la communauté gay mais aussi en dehors.

Un module « Consommations » investiguant les prises de produits psychoactifs : alcool, drogues et médicaments détournés.

Un module « Sexualité » comportant une biographie sexuelle (uniquement à J0) décrivant le parcours sexuel des participants depuis leur entrée dans la sexualité jusqu'à leur entrée dans l'essai. Viennent ensuite des questions portant sur leur partenaire principal (statut sérologique, utilisation du préservatif, fréquence des rapports sexuels) et sur leurs partenaires occasionnels (nombre de partenaires, l'utilisation du préservatif, consommation de produits psychoactifs en lien avec la sexualité, fréquence des rapports sexuels) au cours des 12 derniers mois. Enfin, des questions plus précises sur le dernier rapport sexuel (type de partenaire, type de pratiques, recours aux pratiques de réductions des risques etc..) terminent ce module. Il comprendra également à M12 des questions sur l'utilisation de la PrEP avant et après ce dernier rapport.

Un module « Observance » (à M12 et M24) portant sur le respect du schéma de prise des comprimés au cours de la dernière semaine : doses prises (simple ou double) et moments de ces prises et des rapports sexuels (jours et heures). Les écarts par rapport au schéma idéal seront recherchés.

Enfin, un module « IPERGAY » comprenant des questions sur le fait d'avoir parlé de sa participation à l'essai dans l'entourage proche, des échelles de stress et de contraintes liés à l'essai, et à M12 et M24 des questions sur la réappropriation du traitement ainsi que des échelles de satisfaction vis-à-vis des visites de suivi et, de l'accompagnement apporté au cours de l'essai.

L'**auto-questionnaire bref** sera rempli tous les deux mois (M2, M4, M6, M8,..., M36) et comportera les modules « Observance » et « IPERGAY » décrits précédemment, ainsi que la fin du module « Sexualité » investiguant le dernier rapport sexuel.

Le Module « Observance » sera accessible pour les interrogatoires aléatoires qui auront lieu entre deux visites protocolées, dans l'intervalle entre 15 jours après une visite protocolée et 15 jours avant la visite suivante.

- Le **volet qualitatif** comprendra des entretiens menés auprès de 30 sujets pour appréhender leur vécu au cours de l'intervention. Afin d'atteindre cet effectif à l'issue de l'essai, il sera nécessaire de prévoir de recruter au moins 60 personnes. Le recrutement qualitatif s'effectuera chaque semestre, au cours de la période d'inclusion dans l'essai, durant trois mois. Cette fenêtre tient compte des rythmes de l'inclusion dans l'essai lui-même. L'objectif de ce recrutement échelonné est de percevoir les effets de la transformation du contexte (connaissance de l'essai, influence des médias, évolution de la perception communautaire) sur les motivations à l'inclusion et les perceptions du risque et des bénéfices escomptés. Ce dispositif comprendra quatre entretiens par individu (à l'inclusion, à M2, M12 et à M24).

La proposition des entretiens sera faite aux participants à l'essai à S -4. Si la réponse est positive, ils seront mis en relation avec les chercheurs chargés de la passation des entretiens, et un premier entretien leur sera proposé autour de la date d'inclusion.

Pour ces entretiens la diversité des profils sera visée : principalement en fonction des classes d'âge, du niveau d'éducation et du lieu de résidence (Montréal/France ; Paris/Régions).

### *Méthodologie*

Le dispositif qualitatif s'appuiera sur une approche compréhensive des personnes interviewées (Kaufmann, 1996)<sup>1</sup>. L'objectif est d'accéder à la manière dont les répondants perçoivent et analysent leur propre expérience. Il est ainsi possible d'accéder au registre des représentations profanes, concernant la perception du risque, la sexualité, la prise du traitement et plus généralement l'expérience au sein de l'essai. A la différence des entretiens semi-directifs, les entretiens compréhensifs partent des propos du répondant et de sa mise en récit des événements/représentations. C'est dans cette relation dynamique entre l'enquêteur et l'enquêté que se construit l'entretien. Le rôle du chercheur est de lancer l'entretien et de rester garant de la pertinence des thèmes abordés au regard des questions de recherche. Pour ce faire, il effectue des relances et/ou réoriente le répondant si nécessaire. Des grilles thématiques (cf. Annexe F), établies à partir des questions de recherche, servira de guide d'entretien pour le chercheur. Ces grilles ne sont pas contraignantes dans le déroulé même de l'entretien (ordre des questions, par exemple). Elle permet principalement au chercheur de s'assurer que l'ensemble des thèmes ont été abordés.

La répétition des entretiens dans le temps a déjà été utilisée dans une enquête récente sur la réduction des risques sexuels chez les gays (Le Talec et al, 2008)<sup>2</sup>. Elle permet de comprendre plus finement les éventuelles transformations de la perception du risque et des pratiques de prévention induites par l'essai.

La durée des entretiens variera entre une heure à deux heures, en fonction du moment de passation (2h pour M0 et M24, 1h pour M2 et M12) et du besoin des répondants de développer un aspect de leur expérience. Les entretiens auront lieu dans un endroit calme (box ou pièce réservée) au sein du site dont dépendent les répondants. Ce cadre est une condition indispensable pour créer les conditions de confidentialité et de confort nécessaire à leur passation. Les entretiens seront effectués par un chercheur en sciences sociales, spécialisé dans les approches qualitatives.

### *Thématiques*

Le premier entretien abordera les dimensions biographiques liées à la trajectoire de l'individu : vécu de l'homosexualité, réseaux de sociabilité, comportements sexuels et de prévention, perception du risque VIH. Les trois entretiens suivants (M2, M12 et M24) apporteront des informations sur les déterminants et les logiques des pratiques sexuelles et de prévention. On analysera en particulier, l'utilisation systématique du préservatif, le nombre et le type de partenaires sexuels, le nombre et le type de rapports sexuels, les pratiques à risque et l'éventuelle désinhibition secondaire à la participation à l'étude (type de rapport, consommation de substances illicites), ainsi que le ressenti et les raisons d'éventuels changements du comportement sexuel des sujets. On étudiera également les comportements sexuels associés à l'efficacité ou à l'échec des stratégies de prévention évaluées. Les entretiens permettront également de mieux comprendre les motivations et les circonstances qui ont conduit les participants à rentrer dans l'essai. On analysera enfin les effets du Counseling perçu par les individus sur leurs perceptions du risque et leurs stratégies de prévention.

### *Analyse*

Les entretiens seront enregistrés pour permettre la retranscription mot à mot. Une analyse thématique et lexicologique sera effectuée, afin d'identifier les logiques et les déterminants psychosociaux des variations des comportements de prévention et des pratiques à risque.

---

<sup>1</sup> Kaufmann JC, *L'entretien compréhensif*, Armand Colin, 1997

<sup>2</sup> Le Talec JY, Cook E, Martinet ML, *Réduction des risques sexuels chez les hommes gays : représentations et réalités*, Rapport de recherche, Université Toulouse Le Mirail, AIDES, 2008

## **9. CRITERES DE JUGEMENT**

### **9.1 CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL**

Le critère principal de jugement est la contamination par le VIH -1 ou 2, définie par la première preuve diagnostique de l'infection : positivité de la sérologie VIH (en utilisant les tests combinés de dernière génération VIH-1 +2) ou positivité de la PCR ARN-VIH-1 dans le plasma.

### **9.2 CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES**

Parmi les critères de jugement secondaires, on évaluera :

#### **9.2.1 Critères socio-comportementaux**

- 1) Le nombre et le type de partenaires sexuels
- 2) Le nombre et le type de rapports sexuels
- 3) L'utilisation du préservatif lors des différentes pratiques sexuelles au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois)
- 4) Le nombre de pénétrations anales non protégées au cours des 12 derniers mois.
- 5) Le recours aux pratiques de réduction des risques au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois): retrait avant éjaculation, positionnement stratégique, séro-choix, choix d'un partenaire circoncis (IST), recours au traitement antirétroviral d'un partenaire, recours au traitement post-exposition.
- 6) Les consommations de substances psychoactives (alcool, drogues et médicaments détournés) lors du dernier rapport sexuel (évalués tous les 2 mois) et au cours des 12 derniers mois.
- 7) L'acceptation de l'homosexualité par l'entourage et l'expériences de violences physiques ou verbales vis-à-vis de l'homosexualité.
- 8) La description des lieux et moyens de rencontres sexuelles et sociales
- 9) L'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- 10) La participation aux entretiens de counseling approfondi, aux focus groups.

#### **9.2.2 Critères de tolérance du traitement**

- . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques
- . L'évaluation de la toxicité rénale

#### **9.2.3 Critères d'observance du traitement de l'essai**

- 1) Critères recueillis dans les auto-questionnaires (cf. chapitre 8 volet quantitatif)
  - Description du nombre et des horaires de prise de traitement au cours de la semaine précédant la dernière prise (recueillis avant ou pendant les visites du protocole et suite aux contacts aléatoires par les accompagnateurs)
  - Recours au traitement lors du dernier rapport sexuel (recueillis avant ou pendant les visites du protocole)
- 2) Critères recueillis lors des visites du protocole
  - Décompte des unités de traitement par le médecin ou l'infirmière
- 3) Critères pharmacologiques
  - Dosages des antirétroviraux dans les cheveux tous les 4 mois et dans le plasma

### 9.2.4 L'incidence de l'hépatite B

### 9.2.5 L'incidence des autres infections sexuellement transmissibles

. Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV

### 9.2.6 Les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés

- . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
- . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
- . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

## 9.3 CRITERES D'EVALUATION DES ETUDES ANCILLAIRES

- Etudier la **pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau plasmatique, salivaire et rectal (étude ancillaire proposée à 14 volontaires avant la randomisation)**.

Les sujets volontaires se verront proposer des prélèvements sanguins, salivaires à plusieurs temps (0, 30 min, 1, 2, 4, 8, et 24h) après une prise unique de 2 comprimés de Truvada®, ainsi qu'une série de 2 biopsies rectales par volontaire, 2 volontaires étant évalués pour chaque point horaire.

Une étude de l'infektivité des cellules rectales ex vivo par le VIH sera effectuée.

- Etudier les **concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des patients infectés par le VIH** (à la visite la plus proche précédant l'infection VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
- **Le coût et rapport coût-efficacité** : coût par contamination évitée des différentes stratégies de prévention étudiées.
- Explorer par une étude qualitative, **les motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
- Etudier les **variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH**.
- Evaluer **le rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH** (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) **et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux**, par une étude cas-témoin à la fin de l'essai.
- Identifier **des signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés par une étude cas-témoin à la fin de l'essai.

**10. DEROULEMENT DE L'ESSAI****10.1 CALENDRIER DES VISITES**

VISITES <sup>1</sup>	Pré-inclusion S-4/S-2	Randomisation	J0	M1	M2	Visites tous les 2 mois M4, 6, 8... <sup>2</sup>	Visites annuelles M12, 24, 36	Visite si infection VIH	
Consentement	X								
Critères d'admissibilité	X								
Questionnaire comportemental détaillé			X				X		
Questionnaire comportemental bref					X	X			
Événements médicaux, thérapeutiques	X		X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X		X	X	X	X	X	X	X
Counseling et préservatifs	X		X	X	X	X	X	X	X
Observance (Questionnaire, décompte comprimés)				X	X	X	X	X	
Prélèvement dosage capillaire (tous les 4 mois) <sup>2</sup>								X	X
Dispensation traitement			X	X	X	X	X	X	
NFS, plaquettes	X		X					X	
Créatinine, ALAT	X		X	X	X	X	X	X	
Bandelette urinaire (prot, glyco, sg, leuco)	X				X	X	X	X	
Dépistage et Traitement des IST	X		X	X	X	X	X	X	X
Sérologie VHB (Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc), Sérologie VHC (+PCR VHC si sérologie positive)	X							X <sup>4</sup>	
Sérologie VHA			X						
Sérologie syphilis (tous les 6 mois)			X					X	
Sérologie VIH	X		X	X	X	X	X	X	X
ARN-VIH plasmatique <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>		X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>3</sup>	X
Génotype								X	
Lymphocytes T CD4								X	
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)		X	X	X	X	X	X	X	
Plasmathèque (1 tube EDTA de 7 mL)		X	X	X	X	X	X	X	
Sang total (étude marqueurs génétiques - charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)		X						X	
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)		X						X	
Etude socio-comportementale (recrutement de 60 sujets)		X		X			X		
Etude pharmacocinétique (14 sujets) <sup>5</sup>									
Volumes sanguins (ml)	18		45	22	22	22 / 27 <sup>2</sup>	37	44	

<sup>1</sup> La durée de participation à l'essai est variable (au maximum 4 ans), le suivi sera poursuivi selon le même calendrier jusqu'à la fin de l'essai

<sup>2</sup> Les prélèvements capillaires (au moins 2 cm) sont effectués à M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36 – La sérologie syphilis est faite à M6, M12, M18, M24, M30, M36.

<sup>3</sup> a) Si doute concernant une primo-infection b) En cas d'infection VIH confirmée par sérologie, une mesure de l'ARN-VIH plasmatique est réalisée sur le même prélèvement que celui de la sérologie et le prélèvement de la visite précédente.

<sup>4</sup> Sérologie VHB pour les sujets avec absence d'Ac antiHBs à S-4. Si sujet vacciné contre VHB en cours d'essai, faire un contrôle avec dosage des Ac antiHBs

<sup>5</sup> Prélèvement supplémentaire de 3 mL de sang sur tube EDTA

## CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH

VISITES	Visite lors de la découverte de la séropositivité <sup>1</sup> : V1	V2 : 6 mois après V1	V3 : 12 mois après V1	Visites tous les 6 mois après V3, ..... <sup>3</sup>
<b>Evénements médicaux, traitements pris</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Examen clinique</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Counseling et préservatifs</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Récupération des flacons, décompte comprimés</b>	<b>X</b>			
<b>Prélèvement dosage capillaire (au moins 2 cm)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>			
<b>Créatinine, ALAT</b>		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Dépistage et Traitement des IST</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérologie syphilis</b>		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérologie VIH</b>	<b>X</b>			
<b>ARN-VIH plasmatique</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Génotype</b>	<b>X</b>			
<b>Lymphocytes T CD4</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Plasmathèque (1 tube EDTA de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sang total (charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)</b>	<b>X</b>			
<b>Volumes sanguins (ml)</b>	<b>41</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>31</b>

<sup>1</sup> A la réception des résultats d'une sérologie VIH positive, le participant est contacté pour une visite effectuée le plus rapidement possible, le traitement de l'essai est arrêté

<sup>2</sup> Le prélèvement capillaire est non fait si effectué lors de la visite précédente

<sup>3</sup> Ces visites seront réalisées selon la date de contamination du participant et la date de fin de l'essai



## 10.2 DEROULEMENT GENERAL

Le recrutement des volontaires s'effectuera par différents moyens (cf. section 5.3.).

Les critères d'admissibilité seront évalués au cours d'une visite de pré-inclusion qui aura lieu dans les centres investigateurs (5 sites pressentis pour la phase initiale : hôpital Saint-Louis, hôpital Tenon, hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, l'Hôtel-Dieu du CHUM et la Clinique du Quartier Latin à Montréal).

Le suivi des sujets se fera à l'hôpital avec une consultation spécifique pour l'étude en dehors des circuits de soins habituels (le soir à partir de 18 heures).

Le suivi des volontaires est assuré par une équipe comportant :

- l'accompagnateur dont le rôle est de :
  - suivre un groupe de participants pendant tout l'essai, et ce depuis la préinclusion et potentiellement dès la phase de recrutement, par téléphone, internet et par des rencontres lors des visites sur site.
  - vérifier la bonne observance du traitement et la compréhension de son utilisation, lors des visites et des interrogatoires aléatoires organisés entre les visites protocolées
  - organiser les rendez-vous avec une certaine flexibilité
  - accueillir le participant sur les sites des visites, s'assurer qu'il a complété l'autoquestionnaire (sans regarder ni commenter les réponses), remettre les préservatifs/gels,
- le médecin (formé au diagnostic et au traitement des IST) : il est chargé de l'examen clinique, des prélèvements pour IST et du recueil des données
- l'infirmier(e) : il (elle) est chargé(e) des prélèvements sanguins et de la transmission des données au centre de gestion de l'essai (SC10).
- le psychologue ou intervenant associatifs formés à la technique de l'entretien motivationnel qui n'est pas présent sur site, mais accessible pour ces entretiens sur rendez-vous
- le pharmacien : Il (Elle) assure la dispensation des médicaments et le comptage des médicaments restants.

Le maintien des sujets dans l'étude est un point essentiel et impliquera des actions coordonnées de plusieurs intervenants : les « accompagnateurs », les cliniciens, l'équipe du CMG.

Chaque volontaire sera assigné à un « accompagnateur » (un accompagnateur pour 100 volontaires par site). L'accompagnateur vérifiera les coordonnées du sujet (téléphone et e-mail) ainsi que celles d'une **personne de confiance** désignée par le volontaire. Tout au cours de l'essai, l'accompagnateur rappellera aux sujets inclus qui lui sont assignés, par courriel ou par téléphone, les dates et heures des visites. Le mode de contact avec le volontaire sera défini à la pré-inclusion.

**Régulièrement au cours de l'essai et de façon aléatoire en dehors des visites programmées, dans l'intervalle entre 15 jours après une visite protocolée et 15 jours avant la visite suivante, un contact sera établi avec chacun des sujets de l'étude par téléphone (appel, SMS) ou par e-mail afin de favoriser leur maintien dans le protocole, s'assurer de la compréhension de l'étude, vérifier la tolérance du traitement et son approvisionnement, rechercher des signes éventuels de primo-infection par le VIH, rappeler la date, le lieu et l'heure du prochain rendez-vous, et également pour s'assurer de la bonne observance du traitement par rapport aux rapports sexuels et inciter le volontaire à compléter sur le site web de l'essai le module « Observance » du questionnaire comportemental.**

Enfin, pour encourager la participation des sujets à cet essai on rappellera les bénéfices éventuels que les sujets peuvent en attendre :

- Dépistage et traitement gratuit de toutes les IST, et ordonnance de traitement pour le ou les partenaires
- Vaccinations gratuites contre l'hépatite A et B en l'absence d'immunité
- Traitement post exposition de l'infection par le VIH
- Prise en charge précoce de l'infection VIH si elle survient
- Disponibilité d'accessoires en rapport avec l'essai (pins, T-shirt, tapis de souris, stylos..),
- Remboursement des frais de transport si besoin.

### 10.3 PRE-INCLUSION : S-4

Les participant

s seront sélectionnés en fonction des critères d'inclusion et de non inclusion (chapitre 5).

- Signature du consentement éclairé et rappel des objectifs du protocole et de ses contraintes
- Attribution de l'identifiant du sujet dans l'essai : numéro chronologique d'entrée dans le centre et code alphabétique aléatoire de 4 lettres
- Antécédents médicaux, thérapeutiques
- Séance de counseling et remise de préservatifs/gels
  
- Examen clinique, en particulier recherche de manifestations d'IST : écoulement urétral, recherche d'ulcérations buccales, génitales, anales. L'examen de la gorge, de l'anus et des organes génitaux sera systématique ainsi que la recherche d'adénopathies inguinales.
  
- Information sur les signes de primo-infection par le VIH (fièvre, éruption cutanée, ulcérations buccales ou génitales, adénopathies, dysphagie, myalgies, asthénie)
  
- Examens biologiques :
  - Sérologie VIH
  - Sérologies VHC (PCR VHC si sérologie positive), VHB (Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc)
  - Recherche d'IST selon symptômes : (cf. annexe G)
  - Biologie : NFS, plaquettes, créatinine, ALAT
  - Bandelette urinaire (protéinurie, glycosurie, hématurie, leucocyturie)
  
- Pour un groupe de sujets (14 volontaires) : (annexe J)
  - Etude pharmacocinétique du TDF et du FTC après une prise unique de deux comprimés de Truvada®.

Cette étude pharmacocinétique sera réalisée avant la randomisation des sujets dans l'étude qui ne sera effectuée que 2 mois au plus tôt après la réalisation de cette étude PK afin de s'assurer de la bonne cicatrisation des lésions au site des biopsies. L'étude sera proposée aux volontaires lors de la pré-inclusion. Un mois après participation à l'étude pharmacocinétique, une 2<sup>ème</sup> visite de pré-inclusion sera réalisée afin de reconstrôler les critères d'inclusion dans l'essai.

Inscription du sujet dans le fichier VRB (fichier des volontaires qui se prêtent à une recherche biomédicale)

Si la totalité des examens de la pré-inclusion n'a pu être effectuée en une seule visite, le participant peut avoir une deuxième visite pour compléter les examens.

#### 10.4 RANDOMISATION ENTRE S-4 ET J0

La randomisation des participants sera effectuée avant la visite d'inclusion (J0), le plus proche possible de J0, (cf. paragraphe 4.2.2 Organisation pratique de la randomisation). Après saisie des données du S-4 par le centre et validation des critères d'admissibilité, un numéro de traitement sera attribué dans l'ordre chronologique d'inclusion et selon la liste de randomisation.

Le Chef de projet de l'essai doit être contacté pour toute demande de dérogation concernant les critères d'inclusion.

Les participants seront randomisés dans l'un des 2 groupes : Truvada® ou placebo. Un avis de randomisation sera adressé à l'investigateur et au pharmacien, cet avis comportera l'identifiant du sujet attribué à la pré-inclusion (S-4) et le numéro de traitement attribué par la randomisation. Le monitoring de l'ensemble des critères d'inclusion sera effectué a posteriori lors des visites sur site des moniteurs du SC10.

#### 10.5 INCLUSION : J0

- Questionnaire sur données démographiques et sur les comportements sexuels à risque (ce questionnaire peut être rempli au niveau du site web de l'essai )
- Séance de counseling
- Examen clinique
- Examens biologiques :
  - Sérologie VIH avec plasma pour détection de l'ARN VIH
  - Sérologie syphilis, hépatite A (IgG)
  - Dépistage systématique des IST (cf. annexe G)
  - NFS, plaquettes, créatininémie, ALAT
  - Sérothèque, plasmathèque, sang total sur tube tempus, sang total sur tube EDTA (cf. annexe P)
- Les participants séronégatifs pour le VHB à la visite de pré-inclusion seront incités à recevoir la vaccination qui sera effectuée gratuitement. Un suivi sérologique selon les ALAT et le contexte sera réalisé pour les sujets refusant la vaccination.
- Délivrance d'un flacon correspondant à un mois de traitement (Truvada® ou placebo)

#### 10.6 SUIVIS M1, M2 ET TOUS LES 2 MOIS

- Questionnaire sur les comportements sexuels (pas de questionnaire à M1)
- Entretien/counseling avec la personne dédiée pour tous les sujets avec distribution de préservatifs et de lubrifiants
- Evaluation de l'adhérence au traitement avec décompte des comprimés rapportés, et dosages d'antirétroviraux dans le plasma (plasmathèque) et les cheveux (tous les 4 mois seulement, cf. annexe I)
- Examen clinique :
  - en particulier recherche de manifestations d'IST : écoulement urétral, recherche d'ulcérations buccales, génitales, anales. L'examen de la gorge, de l'anus et des organes génitaux sera systématique, avec recherche d'adénopathies inguinales
  - recherche de symptômes cliniques de la primo-infection VIH
  - appréciation de la tolérance du traitement
- Examens biologiques :

- Sérologie VIH (avec plasmathèque pour détection de l'ARN VIH)
- Dépistage IST (sérologies, prélèvements urinaires, oraux, génitaux et anaux - cf. annexe G)
- Créatininémie, ALAT
- Bandelette urinaire (protéinurie, glycosurie, hématurie, leucocyturie)
- Sérothèque, plasmathèque (cf. annexe P)
- Dispensation de flacons de Truvada®/Placebo

Pour les visites annuelles M12, M24, M36 et M48, seront effectués en plus de ces examens :

- NFS, plaquettes
- Sérologie hépatite B, pour les sujets ayant une absence d'Ac antiHBs à S-4 (pour les sujets vaccinés pendant l'essai, un contrôle de la vaccination avec dosage des Ac antiHBs sera effectué)

#### **Dépistage des IST au cours de l'essai (cf. annexe G) :**

Un référentiel a été établi pour la conduite à tenir vis-à-vis des IST et figure dans l'annexe G (examens à réaliser et traitements à proposer). Les symptômes cliniques des IST seront recherchés par l'interrogatoire et l'examen clinique à chaque visite.

Des prélèvements systématiques seront réalisés **tous les 6 mois** pour apprécier l'incidence des IST et la fréquence des formes cliniquement inapparentes.

#### **10.7 DERNIERE VISITE DE L'ESSAI**

Lorsque le nombre d'événements nécessaire sera atteint (cf. paragraphe 14.1), une date de fin d'essai sera fixée par le conseil scientifique. La dernière visite pour chaque participant sera la visite du protocole réalisée le plus proche avant cette date.

#### **10.8 VISITES EN CAS D'INFECTION PAR LE VIH (CF. CALENDRIER DE SUIVI DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH)**

En cas d'infection VIH confirmée par ELISA et Western blot, une mesure de l'ARN VIH-1 plasmatique est réalisée sur le même prélèvement que la sérologie et sur le prélèvement de la visite précédente pour essayer de dater l'infection. Pour l'analyse, on retiendra la date du premier prélèvement avec un ARN-VIH-1 plasmatique détectable. Le traitement de l'essai sera interrompu. Une visite sera effectuée le plus rapidement possible. On mesurera le taux des lymphocytes T CD4, et on effectuera un génotypage de résistance du VIH. Un prélèvement capillaire (au moins 2 cm) sera réalisé pour les dosages des ARV.

Une biothèque sera réalisée (sérothèque, plasmathèque, sang total sur tube Tempus et sur tube EDTA) et le sujet sera pris en charge pour son infection par le VIH dans un service spécialisé. Un suivi dans le cadre de l'essai sera réalisé tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'essai (nouvel échancier). Ces bilans comporteront un recueil des événements cliniques survenus depuis le diagnostic de l'infection par le VIH, des traitements pris par le patient, la mesure des lymphocytes T CD4, de la charge virale plasmatique et cellulaire (V2 et V3).

Une étude des variants minoritaires de la résistance aux NRTIs sera réalisée dans le laboratoire du Pr. Wainberg chez les sujets infectés par le VIH.

#### **10.9 ARRÊT PRÉMATURÉ DE LA STRATÉGIE DE TRAITEMENT DE L'ESSAI**

Le traitement de l'essai sera interrompu prématurément dans les circonstances suivantes :

- Retrait de consentement
- Infection par le VIH

- Survenue d'une pathologie intercurrente nécessitant une prise en charge incompatible avec le traitement de l'essai
- Impossibilité de continuer le suivi (déménagement dans une région ou un pays où le suivi n'est pas possible)
- Arrêt prématuré de l'essai

Les raisons d'arrêt seront rapportées dans l'eCRF du volontaire.

Les volontaires qui ne souhaiteront plus continuer le traitement de l'essai seront vivement encouragés à poursuivre le suivi dans l'essai (la visite protocolaire suivante étant importante afin de détecter les éventuelles infections par le VIH contractées à l'arrêt du traitement).

**LES VOLONTAIRES INFECTES PAR LE VIH INTERROMPRONT LE TRAITEMENT DE L'ESSAI, ILS NE CONTINUERONT PAS LE SUIVI TOUS LES 2 MOIS, MAIS SERONT SUIVIS TOUS LES 6 MOIS APRES LA VISITE EFFECTUEE LORS DE L'INFECTION (CF. PARAGRAPHE 10.1 ET 10.8).**

#### **10.10 PERDUS DE VUE**

Les adresses, e-mail, coordonnées d'une personne de confiance des volontaires seront collectés dans les centres investigateurs et régulièrement mis à jour. Si un sujet ne se présente pas à une visite, il sera rapidement contacté par l'accompagnateur afin de connaître la raison de son absence. Au moins trois tentatives de contact du volontaire et de sa personne de confiance devront être réalisées dans les 30 jours avant de considérer le sujet comme perdu de vue.

#### **10.11 RETRAIT DE CONSENTEMENT**

Lorsqu'un sujet retire son consentement de participation à l'essai, comme il est en droit de le faire à tout moment, aucune information postérieure à la date de retrait ne doit être recueillie et enregistrée dans la base de données. De même aucun prélèvement réalisé au titre de la recherche ne devra être réalisé à partir de cette date.

Les retraits de consentement doivent être notifiés au Centre de Méthodologie et de Gestion de l'essai aussitôt que possible (par fax et par courrier). L'investigateur devra documenter dans le dossier source, la date, le motif et les éventuelles réponses apportées aux demandes du sujet.

#### **10.12 INDEMNISATION DES VOLONTAIRES**

L'ensemble des consultations et des examens prévus au protocole sera gratuit (pris en charge par le promoteur).

Les sujets ne seront pas indemnisés pour leur participation à l'essai mais un remboursement des frais de transport pourra être proposé.

Les volontaires participant à l'étude pharmacocinétique seront rémunérés selon la tarification en vigueur à l'ANRS.

## **11. CIRCUIT DES PRELEVEMENTS**

### **11.1 PRELEVEMENTS POUR LES EXAMENS BIOLOGIQUES PREVUS AU PROTOCOLE**

Des échantillons de sang et d'urine sont collectés aux différentes visites pour permettre la réalisation sur site des examens biologiques (cf. calendrier des suivis des participants - chapitre 10). Des prélèvements sur écouvillons et des recueils d'urines seront effectués au cours du dépistage des IST (cf. annexe G). Le transfert des tubes de prélèvement se fait

selon les procédures internes aux sites d'investigation, contrôlées par l'équipe du SC10 en charge de la gestion de l'essai au plus tard à la mise en place de l'essai dans lesdits sites.

## **11.2 PRELEVEMENTS POUR LA CONSTITUTION DE LA COLLECTION D'ÉCHANTILLONS**

Lors des visites (J0, M1, M2 puis tous les 2 mois, et en cas d'infection par le VIH), des prélèvements de sang sont effectués afin de constituer des aliquotes de sérum, plasma, sang total selon les modalités de préparation décrites en annexe P.

Le détail des prélèvements en termes de volume, de nombre de tubes prélevés par type de prélèvement est fourni dans le calendrier des suivis des participants (chapitre 10).

Une partie des prélèvements sur écouvillons effectués au cours des dépistages des IST sera congelée pour une recherche en fin d'essai de l'HPV.

Des prélèvements sanguins et salivaires, des biopsies rectales, seront effectués chez les volontaires participant à l'étude pharmacocinétique du FTC et du TDF. Les modalités de préparation sont décrites en annexe J.

Les aliquotes seront identifiées grâce aux étiquettes pré-imprimées fournies par le SC10. Aucune donnée nominative relative aux participants ne devra y figurer.

## **11.3 CENTRALISATION D'ÉCHANTILLONS DANS LA BIOTHEQUE ANRS**

### **11.3.1 Centralisation au site de Beynost**

La centralisation de la collection d'échantillons dans la bibliothèque ANRS est soumise à l'acceptation des pré-requis à la centralisation par le Service Commun n°10 (SC10) de l'Inserm, coordinateur de la bibliothèque ANRS du site de Beynost, à savoir l'Établissement Français du Sang de Rhône-Alpes.

Les laboratoires chargés de la préparation et de la conservation transitoire des collections sont soumis au strict respect des conditions établies par le SC10, qui décrivent également les modalités de programmation de transfert des échantillons vers le lieu de centralisation (site de Beynost).

Une collecte des échantillons à flux tendu est mise en place dans chaque site selon les procédures de l'Inserm SC10. Elle est assurée par un transporteur spécialisé.

### **11.3.2 Devenir des échantillons**

Les échantillons centralisés à l'EFS sont exclusivement destinés à :

- confirmer des résultats obtenus en cours d'essai sur autorisation du conseil scientifique de l'essai,
- aux études programmées selon le protocole en cours d'essai,
- des études ultérieures dans le cadre de cet essai non prévues initialement au protocole et selon des modalités fixées par le CS de l'essai. Pour celles de ces études qui sortiraient du champ d'investigation précisé dans la note d'information destinée aux participants, un avis du CPP et un nouveau consentement des participants seraient requis.

La mise à disposition de ces échantillons se font également selon les modalités établies par le SC10. Avant toute extraction d'échantillons pour analyses, les échantillons à transférer, les destinataires et les échéances auront été fixés par le Conseil Scientifique de l'essai.

A la fin de l'essai, c'est à dire à la date anniversaire de la date fixée par le conseil scientifique (cf. paragraphe 10.7), les échantillons biologiques conservés par l'EFS pour le compte de l'ANRS seront intégrés à la biothèque ANRS autorisée en vue de leur cession totale ou partielle, pour un usage scientifique, sauf opposition exprimée par chacun des participants. Les échantillons ne seront alors plus à la disposition du CMG ou du CS, mais seront sous la responsabilité de l'ANRS. Le respect strict du droit d'opposition des participants à l'utilisation ultérieure de cette biothèque sera garanti.

## **12. LEVEE D'INSU**

Dans des circonstances très exceptionnelles, la connaissance de la nature du traitement administré à un participant (Truvada® ou son placebo) peut s'avérer nécessaire pour assurer sa sécurité ou celle d'une tierce personne de son entourage. Les cas où cette information est requise sans délai sont d'autant plus rares que, face à une situation d'urgence, il est prudent de ne pas considérer comme que le sujet a reçu le traitement figurant sur la liste de randomisation.

Si un investigateur ou un urgentiste estime devoir connaître le traitement administré afin d'adapter la prise en charge médicale du sujet :

- **lorsqu'un délai de réflexion est possible**, il doit obtenir l'accord de l'investigateur coordonnateur et du Centre de Méthodologie et de Gestion après avoir exposé les raisons motivant la levée d'insu. Cet accord est confirmé par écrit par l'investigateur coordonnateur et le CMG à l'investigateur du centre et entraîne la levée d'insu.
- **en cas d'urgence**, l'ANRS, en sa qualité de promoteur de recherches biomédicales, a mis en place avec le Centre Antipoison Fernand Widal (CAP), une procédure de levée d'insu des médicaments expérimentaux en urgence. Le médecin prenant en charge le participant téléphone au CAP (01 40 05 48 48). Le participant à l'essai sera informé en début d'essai par l'investigateur qu'en cas d'événement indésirable il devra contacter en priorité le médecin investigateur qui le suit dans le cadre de l'essai. En cas d'absence du médecin investigateur ou d'impossibilité de le joindre et s'il s'agit d'un cas d'urgence, le médecin qui prendra en charge le participant pourra téléphoner au CAP dont les coordonnées seront notées sur la « carte volontaire » qui sera remise au début de l'essai à chaque participant.

## **13. EVENEMENTS INDESIRABLES**

### **13.1 DEFINITIONS**

#### **13.1.1 Evénement indésirable**

Un événement indésirable est toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.

#### **13.1.2 Evénement indésirable grave (EIG)**

Un événement grave est un événement :

- dont l'évolution est fatale,
- ou qui est met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,

- ou qui entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- ou qui a pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale
- ou tout autre événement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques
- ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur
- ou encore un événement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précités.

Par exemple, ces événements peuvent être un traitement intensif aux urgences hospitalières ou au domicile du participant à la recherche pour un bronchospasme allergique, une crise convulsive ou des troubles de la coagulation. La suspicion de transmission d'un agent infectieux par un médicament est considérée comme un événement indésirable grave.

L'expression " mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité : « hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- admission pour raisons sociale ou administrative
- hospitalisation prédéfinie par le protocole
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche
- passage en hôpital de jour

### **13.1.3 Effet indésirable d'un médicament expérimental (EI)**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

### **13.1.4 Effet indésirable inattendu**

Tout effet indésirable du médicament expérimental dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le document de référence : la Brochure pour l'Investigateur du Truvada®.

## **13.2 RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR**

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

L'investigateur doit notifier au promoteur, dans les 24 heures, à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenus dans l'essai, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la Brochure pour l'Investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie si nécessaire par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s)

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement, en donner si possible le **diagnostic médical** et établir un lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et/ou les traitements associés et/ou la recherche.



L'investigateur doit s'assurer que des informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dans les 8 jours suivant la première déclaration

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, ou une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur.

### **13.3 RESPONSABILITES DU PROMOTEUR**

Le promoteur doit évaluer le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et les traitements associés et la recherche.

Il évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence (brochure pour l'investigateur) en vigueur.

Il déclare dans les délais réglementaires tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) à Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance Européenne), aux Autorités de Santé et aux Comités d'éthique concernés et informe les investigateurs selon une périodicité adaptée à la recherche.

La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

- 7 jours calendaires pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de huit (8) jours.

- 15 jours calendaires pour tous les autres effets graves inattendus. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de santé et aux Comités d'Éthique concernés après avoir levé l'insu sur le médicament expérimental. Il est ainsi recommandé que la gravité de l'EIG, son caractère attendu/inattendu et sa relation causale soient évalués en considérant que c'est le médicament expérimenté (Truvada® ou placebo) qui est à l'origine de l'effet.

Deux situations résultant de cette levée de l'insu sont alors possibles :

- a) si le médicament administré est le médicament expérimenté : le cas sera donc déclaré immédiatement comme suspicion d'EIGI,
- b) si le produit est un placebo : les événements liés à un placebo ne satisfont pas habituellement les critères d'un effet indésirable grave et par conséquent ne requièrent pas de déclaration immédiate. Cependant, si des suspicions d'EIGI sont associés au placebo (par exemple effet dû à un excipient), il appartient au promoteur de les déclarer.

Il déclare également aux autorités de santé et aux Comités d'éthique concernés, tout fait nouveau de sécurité et leur adresse un rapport annuel de sécurité, selon la réglementation requise.

### **13.4 EVALUATION DE L'INTENSITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES**

Il est demandé à l'investigateur d'évaluer l'intensité des événements indésirables observés chez le participant à l'essai et de les reporter dans le cahier d'observation, en s'aidant d'une échelle de gradation des événements indésirable annexée au protocole (Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte - AnnexeO). Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

### **13.5 EVALUATION DE LA CAUSALITE**

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité des événements indésirables avec le médicament expérimental, les éventuels traitements associés et la recherche. Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

### **13.6 MODALITES ET DELAIS DE DECLARATION PAR L'INVESTIGATEUR**

#### **13.6.1 Modalités de déclaration**

Afin de respecter la réglementation en vigueur concernant la déclaration des effets indésirables graves aux autorités de santé, l'investigateur s'engage à documenter l'événement, à respecter les délais de notification, à fournir toutes les informations nécessaires à l'analyse de cet événement.

Tout événement indésirable grave (EIG) doit être déclaré immédiatement par fax au 01.45.59.51.80 ou au 01.46.58.72.93 au chef de projet de l'essai, Catherine Capitant, par l'investigateur, quelle que soit sa relation de causalité avec le traitement de l'essai ou la recherche, dès qu'il en a connaissance.

En utilisant le formulaire de déclaration daté et signé d'événement indésirable grave, situé en annexe du cahier d'observation ainsi que les copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents sans omettre de rendre ces documents anonymes et d'inscrire le numéro et le code du patient.

La déclaration initiale doit être suivie de compléments d'informations pertinentes dans les 8 jours en cas d'événement fatal ou menaçant la vie et dans les 15 jours dans les autres cas.

Le CMG adresse dans les 24 h ouvrés la déclaration d'EIG par mail ou fax

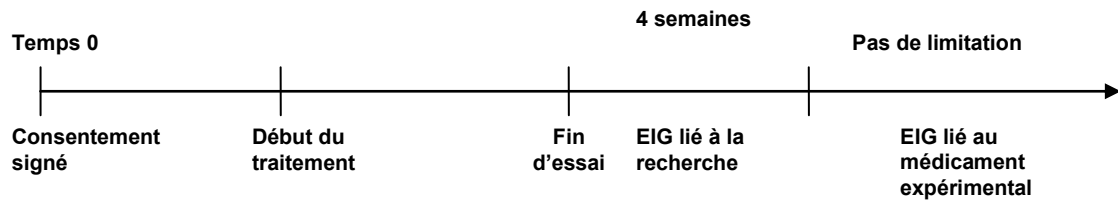
- au service de vigilance du promoteur : [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr) ou fax au 01.53.94.60.02.

- au service de vigilance des laboratoires Gilead Sciences selon les conditions établies dans la convention de mise à disposition du produit dans l'essai.

#### **13.6.2 Période de déclaration**

Tout EIG doit être déclaré,

- A partir de la date de signature du consentement,
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- Jusqu'à 4 semaines après la fin du suivi du participant prévue par l'essai, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche et sans limitation de durée lorsqu'il est susceptible d'être dû au médicament expérimental (il s'agit par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au médicament, tels des cancers ou des anomalies congénitales).



### 13.4 RISQUES POTENTIELS LIES AU TRUVADA®

Les principaux effets indésirables observés avec le Truvada® lorsqu'il est administré en continu sont des effets gastro-intestinaux légers à modérés, comme des nausées, des diarrhées, des vomissements, des flatulences.

L'insuffisance rénale est un critère de non inclusion. Le traitement sera définitivement interrompu si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.

Le Truvada® peut être responsable d'insuffisance rénale ou de tubulopathie proximale sans insuffisance rénale. L'apparition de tubulopathie en cours d'étude justifiera l'arrêt du traitement.

Le Truvada® peut aussi entraîner une diminution modérée de la densité minérale osseuse au cours des premiers mois de traitement, qui se stabilise cependant au cours du temps.

### 13.5 RAPPORT ANNUEL DE SECURITE ET LISTING SEMESTRIEL

#### 13.5.1 Rapport annuel de sécurité

A la date anniversaire de l'autorisation d'essai délivrée par les Autorités de Santé, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- La liste des effets indésirables graves susceptibles d'être liés aux médicaments expérimentaux de l'essai incluant les effets graves inattendus et attendus.
- Une analyse concise et critique de la sécurité des participants se prêtant à la recherche.

Ce rapport peut être soumis à l'investigateur coordonnateur pour approbation.

Ce rapport est envoyé aux autorités de santé et aux Comités d'éthique concernés dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai, selon la réglementation requise.

#### 13.5.2 Listing semestriel des EIGI

Le promoteur adresse tous les semestres aux Comités d'éthique concernés avec copie aux autorités de santé selon la réglementation requise, une liste des EIGI survenus avec le Truvada® dans la recherche hors du territoire national ainsi que les EIGI survenus dans une autre recherche transmis par les laboratoires Gilead Sciences. La liste est accompagnée d'une synthèse.

## 14. ANALYSES STATISTIQUES

### 14.1 NOMBRE DE SUJETS

L'essai est construit comme un essai d'efficacité « classique » avec un test d'une hypothèse nulle d'une efficacité de 0%. Si la différence est significative, on conclut à l'efficacité de la prévention quelle que soit la taille réelle de l'effet. La réduction du risque est estimée par l'intervalle de confiance du risque relatif obtenu dans le test du log-rank de la comparaison des incidences entre les 2 groupes.

Nous avons donc choisi une démarche différente de celle de l'essai iPrEx où l'objectif était de démontrer une efficacité non pas « quelconque » (>0%) mais d'au moins 30%. Il nous a en effet semblé que nous étions encore au stade de démonstration de l'efficacité du concept de la **PrEP à la demande**, et que la preuve d'un bénéfice quel qu'il soit serait intéressant. Si la stratégie s'avérait efficace sur le plan statistique mais insuffisante pour une généralisation de son utilisation en dehors de l'essai, d'autres études devraient être conduites pour améliorer la stratégie de PrEP intermittente proposée.

Le nombre de sujets est calculé dans un schéma en 2 groupes parallèles, Truvada® versus placebo, comparant par un test du log-rank les délais de survenue des contaminations dans ces 2 groupes. En faisant l'hypothèse d'un taux de contamination de 3 % par an dans le groupe témoin et d'une réduction de 50 % de ce risque dans le groupe avec intervention (soit un taux de 1,5 % par an), et en estimant à 15% par an la proportion des participants dont le suivi sera interrompu (et censuré dans l'analyse) pour des raisons autres qu'une contamination (arrêt de participation, perdus de vue, etc...), il faut, pour démontrer avec une puissance de 80 % l'efficacité de l'intervention, inclure 951 sujets par groupe suivis pendant 12 à 36 mois selon la date de leur recrutement censé s'étaler sur 24 mois au total. Le nombre d'événements «nécessaires» sera de 64 au total. On inclura 1902 participants au total (nQuery Advisor - version 6.0).

Le risque de perdus de vue sera attentivement surveillé et analysé lors de la phase initiale de l'essai et les solutions envisageables pour le réduire seront proposées.

L'estimation de 15% par an se base notamment sur le taux de suivi à 20 mois de 1 283 personnes participant à une étude de cohorte d'homosexuels masculins qui était de 77 % avec une incidence de l'infection VIH de 5.5 pour 100 années- personnes (31).

## 14.2 METHODES STATISTIQUES

### 14.2.1 Analyse de la phase initiale

- Rythme des 300 premières inclusions en regard de l'objectif du recrutement des 1900 participants en 24 mois
- Evaluation du taux de censures des données (estimé à 15 pour 100 années-personne dans le calcul de la taille de l'échantillon)
- Evaluation du taux d'arrêts de traitement
- Evaluation de l'observance
- Evaluation de la tolérance
- Estimation très préliminaire de l'incidence globale (les 2 groupes confondus) des contaminations.

### 14.2.2 Analyse finale

L'analyse principale s'effectuera en intention de traiter, elle portera sur toutes les données disponibles de l'ensemble des participants randomisés.

Une analyse en intention de traiter modifiée, qui exclura notamment certains sujets (cf paragraphe 14.3.1), sera envisagée.

L'analyse du critère de jugement principal, se fera sans imputation sur les données manquantes.

Une analyse « sous traitement » de l'efficacité sera également réalisée

- en censurant les données des sujets ayant arrêté définitivement le traitement de l'essai mais qui acceptent de continuer à être suivis dans le cadre de l'essai, à la date de l'arrêt du traitement de l'essai.

- en censurant les données des sujets dont l'observance du traitement de l'essai aurait baissé en dessous d'un seuil considéré comme insuffisant, à la date où ils ont atteint un niveau d'observance insuffisant selon des seuils prédéfinis.

Par ailleurs, on comparera l'incidence de l'infection VIH en fonction de niveaux prédéfinis d'observance du traitement de l'essai.

Les probabilités cumulées de survenue d'évènements seront estimées par la méthode Kaplan-Meier et elles seront comparées par un test du Logrank ajusté sur le facteur de stratification.

Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne, écart-type, médiane, IQR, minimums et maximums. Les comparaisons de moyennes, de médianes seront réalisées à l'aide de test paramétrique (test t de Student) ou non paramétrique (test de Wilcoxon) si l'hypothèse de normalité n'est pas vérifiée.

Pour les variables qualitatives, nombres et pourcentages par classe ou modalité seront donnés. Les comparaisons de pourcentages seront réalisées par un test du chi-2 ou par un test exact de Fisher si au moins un des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance est inférieur à 5.

Des analyses ajustées sur les critères d'inclusion dont on aura constaté qu'ils sont prédictifs du risque de contamination par le VIH dans l'essai, seront réalisées.

L'analyse sera présentée globalement et par groupe de traitement.

On utilisera des tests bilatéraux au seuil global de risque de première espèce de 5% dans toutes les analyses.

Les analyses sont effectuées à l'aide du logiciel SAS®.

### **14.3 PLAN D'ANALYSE**

Un plan d'analyse statistique détaillé sera établi pour l'analyse finale.

#### **14.3.1 Population d'analyse**

Tous les sujets randomisés sont inclus dans l'analyse en intention de traiter.

Dans une éventuelle analyse en intention de traiter modifiée, tous les sujets randomisés sont inclus à l'exception notamment de certains cas :

- . retrait de consentement du sujet à J0 (ou entre la randomisation et J0)
- . sujet pour lequel aucun flacon de traitement de l'essai n'aurait été dispensé
- . toute condition qui contre-indique formellement le traitement à l'essai
- . toute situation où la recherche (question de l'essai) ne s'applique absolument pas
- . preuve de diagnostic d'infection par le VIH à la pré-inclusion (S-4) ou à l'inclusion (J0).

### 14.3.2 Description des inclusions et du suivi

Les sujets pré-inclus et non inclus dans l'essai seront décrits avec les raisons de non participation et en particulier les raisons des refus de participation.

Seront présentés :

- la disposition des sujets de l'essai (flow chart)
- le nombre de sujets inclus, la courbe des inclusions (évolution du nombre des sujets inclus entre la première et la dernière inclusion)
- le nombre de visites théoriques correspondant au nombre de sujets inclus, le nombre de visites réellement effectuées et le rapport des deux (nombre de visite effectuées/nombre de visites théoriques) sont présentés par groupe.
- la durée cumulée de suivi (somme du temps de participation pour chacun des sujets inclus (différence entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles dans l'essai) et le rapport durée cumulée de suivi/durée cumulée attendue.

### 14.3.3 Caractéristiques des sujets à la baseline

Les caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse seront présentés par groupe de traitement :

- respect, non respect des critères d'admissibilité, raisons de non respect (violations mineures et majeures)
- pays de recrutement
- caractéristiques socio-démographiques (mode de vie, situation professionnelle, situation familiale, vie sociale)
- origine ethnique
- niveau de formation
- consommation d'alcool et de substances psycho-actives
- facteurs de risque sexuels
- statut sérologique pour les hépatites
- statut IST
- circoncision

On vérifiera l'équilibre de la randomisation.

### 14.3.4 Traitements de l'essai

- nombre, durée, raisons des arrêts de stratégie de traitement
- durée de suivi sous la stratégie de traitement de l'essai

### 14.3.5 Analyse du critère principal

Le critère principal de jugement est la contamination par le VIH-1 ou 2. Le délai de survenue de la contamination par le VIH est défini par le temps entre la date du J0 et la date de la première preuve diagnostique de l'infection par le VIH-1 ou 2 (positivité des tests combinés de dernière génération VIH-1 +2 ou positivité de la PCR ARN-VIH-1 dans le plasma).

Les probabilités cumulées de contamination par le VIH seront estimées par la méthode Kaplan Meier dans chaque groupe (groupe placebo et groupe traitement antirétroviral «à la demande») et seront comparées par un test du Logrank ajusté sur le pays (test bilatéral, risque  $\alpha=0.05$ ).

### 14.3.6 Analyse des critères secondaires

#### 14.3.6.1 Evolution des comportements sexuels

La comparaison de l'évolution des comportements sexuels sera réalisée selon les 2 groupes de randomisation et selon le traitement que pensent recevoir les participants.

- . L'utilisation systématique du préservatif
- . Le nombre et le type de partenaires sexuels
- . Le nombre et le type de rapports sexuels
- . L'utilisation du préservatif lors des différentes pratiques sexuelles au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois)
- . Le nombre de pénétrations anales non protégées au cours des 12 derniers mois.
- . Le recours aux pratiques de réduction des risques au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois): retrait avant éjaculation, positionnement stratégique, séro-choix, choix d'un partenaire circoncis (IST), recours au traitement antirétroviral d'un partenaire, recours au traitement post-exposition.
- . Les consommations de substances psychoactives (alcool, drogues et médicaments détournés) lors du dernier rapport sexuel (évalués tous les 2 mois) et au cours des 12 derniers mois.
- . L'acceptation de l'homosexualité par l'entourage et l'expériences de violences physiques ou verbales vis-à-vis de l'homosexualité.
- . La description des lieux et moyens de rencontres sexuelles et sociales
- . L'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- . La participation aux entretiens de counseling approfondi, aux focus groups.

#### **14.3.6.2 Tolérance générale**

Pour chaque type d'événement, le nombre et le pourcentage de sujets concernés seront également présentés en fonction de l'intensité maximale, et du délai d'apparition.

Le nombre et le pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable sera déterminé en fonction de l'intensité maximale, et du délai d'apparition.

#### **14.3.6.3 Tolérance biologique**

Pour chacun des paramètres biologiques, on déterminera le pourcentage de sujets ayant présenté une anomalie biologique en fonction de l'intensité (Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables). On évaluera l'évolution des paramètres biologiques par rapport à la valeur de baseline.

#### **14.3.6.4 Observance du traitement**

Elle sera évaluée par différentes méthodes :

- . Les auto-questionnaires : Description du nombre et des horaires de prise de traitement au cours de la semaine précédant la dernière prise (recueillis avant ou pendant les visites du protocole et suite aux contacts aléatoires par les accompagnateurs)
  - Recours au traitement lors du dernier rapport sexuel (recueillis avant ou pendant les visites du protocole)
- . Le décompte des unités de traitement lors des visites du protocole (médecin et/ou infirmière) qui sera rapporté au temps entre deux visites
- . Le nombre de délivrance des traitements, également rapporté au temps entre deux visites
- . Les dosages des antirétroviraux dans les cheveux tous les 4 mois et dans le plasma.

#### **14.3.6.5 Effet du traitement de l'essai sur l'incidence de l'hépatite B**

#### 14.3.6.6 Incidence des autres infections sexuellement transmissibles

. Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, infection à HPV, herpès

#### 14.3.6.7 Caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés

. Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux  
 . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de l'infection, six mois et douze mois plus tard.  
 . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

#### 14.3.7 Facteurs prédictifs de la contamination par le VIH

On réalisera une analyse multivariée permettant d'identifier des facteurs prédictifs de la contamination par le VIH.

### 14.4 EVALUATION ECONOMIQUE

Le point de vue retenu pour l'évaluation économique est le système de soins dans la mesure où l'ensemble des moyens mobilisés pour la prévention sont des biens et services de santé. Le point de vue de l'Assurance maladie n'est pas pertinent ici puisque les technologies évaluées (counseling renforcé et traitements préventifs) ne font pas l'objet d'un remboursement. L'évaluation économique sera conduite prospectivement pour tous les sujets de l'étude et pour toute la durée de celle-ci.

#### Estimation des coûts

Les ressources consommées seront recueillies de manière prospective chez tous les sujets inclus dans l'essai. L'horizon temporel est la durée de suivi des volontaires dans l'essai. Outre les ressources spécifiques du système de soins (médicaments, consultations, hospitalisations, examens complémentaires pour la surveillance des infections et de la tolérance du traitement) nous recueillerons les ressources utilisées dans le cadre du protocole et en particulier le temps passé en information et éducation des sujets. Les ressources en volume seront recueillies au cours de l'essai. La valorisation utilisera les tarifs et les nomenclatures nationaux.

	Définition	Mesure	Valorisation
Protocole	Visites et examens réalisés pour le protocole	Nombre et type (nature des visites et des examens)	Nomenclatures et tarifs en cours
Médicaments	Traitements de l'essai et autres médicaments en rapport avec la prévention du VIH ou les effets secondaires du traitement. Traitements des IST. Vaccins	Nombre de jours de traitement pour le médicament de l'étude Nombre de jours de médicaments par classe thérapeutique pour les autres traitements	Coût journalier du Truvada Coût moyen du traitement journalier de la classe thérapeutique (pondéré par l'utilisation de chaque type de molécule) en France



	<b>hépatites A et B. Cf paragraphe déroulement de l'essai)</b>		
Hospitalisations	<b>Admission en hospitalisation complète ou en hospitalisation de jour</b>	<b>GHS ou éléments constitutifs du résumé d'unité médicale</b>	Coût du GHS
Conseil éducation	<b>Cf paragraphe 'counseling'</b>	<b>Nombre et durée de sessions et type de personnel impliqué</b>	Salaires chargés
Biologie	<b>Examens complémentaires réalisés en plus de ceux prévus par le protocole</b>	<b>Nombre et type</b>	Nomenclatures et tarifs en cours
Visites médicales ou paramédicales	<b>Visites à un professionnel de santé non prévues dans le protocole, y compris les consultations hospitalières</b>	<b>Nombre et type de professionnel</b>	Nomenclatures et tarifs en cours

Les examens biologiques, en particulier les sérologies prévues dans le protocole seront par convention considérées comme des coûts liés au protocole et estimés à part. Ce calcul sous estime vraisemblablement les coûts réels du suivi biologique.

### Evaluation médico-économique

Nous réaliserons à partir des données issues de l'essai et des données épidémiologiques disponibles, une modélisation de l'impact de PrEP au-delà de la fin du suivi. Cette modélisation nous permettra d'estimer un gain en années d'espérance de vie et en années d'espérance de vie ajustée sur la qualité (QALYs) qui sera le critère principal de jugement de cette étude coût-efficacité.

Le coût par contamination évitée sera également mesuré car cette étude s'intéresse non pas à des sujets malades mais à des sujets bien portants chez qui la prévention de la contamination paraît être un point essentiel. Les contaminations évitées sont en effet les données objectives issues de l'étude et la notion de contamination comporte une valeur sociétale supplémentaire à celle du bénéfice pour l'individu.

Sera également analysé, le coût d'une infection par le VIH évitée (prenant en compte le nombre de volontaires à traiter pour éviter une contamination dans l'essai) par rapport au coût de la prise en charge d'une infection par le VIH sur 40 ans (trithérapie et consultations plus bilans).

La modélisation utilisera une simulation des états de santé après contamination avec un modèle de MARKOV. Les probabilités de transition entre les différents états seront issues des données épidémiologiques françaises et de la littérature. Les données de coût des différents états de santé seront issues le plus possible des données françaises (assurance maladie) complétées par les enquêtes disponibles.

Les résultats seront présentés en coût par contamination évitée (données de l'essai) et en coût par année de vie gagnée et par QALY (données de l'essai et modèle). La stratégie de référence dans les deux cas sera l'absence de PrEP. Le taux d'actualisation retenu sera de 4%.

## **15. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

### **15.1 RESPECT DE LA REGLEMENTATION ET DES RECOMMANDATIONS EN VIGUEUR**

Cet essai sera réalisé conformément au protocole et :

- . à la version la plus récente de la déclaration d'Helsinki ;
- . aux règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, prévues par l'article L1121-3 du code de la santé publique et telles que décrites dans l'annexe de la décision du 24 novembre 2006 ;
- . aux dispositions établies par les directives 2001/20/CE et 2005/28/CE concernant l'application des Bonnes Pratiques Cliniques ;
- . à la loi n°78-17 du 06/01/1978 modifiée en dernier lieu par la loi n°2004-801 du 06/08/2004 dite « Informatique et Libertés » et le décret d'application n°2005-1309 du 20 octobre 2005 complété par la décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence (MR-001) pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales.

L'essai a reçu l'autorisation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le .../... et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France le .../... (annexes A et B).

La version définitive du protocole sera approuvée par le Promoteur, l'investigateur coordonnateur et par tous les investigateurs participant à l'essai.

### **15.2 AMENDEMENTS AU PROTOCOLE**

Toute modification substantielle fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au Conseil Scientifique de l'essai, au promoteur, puis selon sa portée, pour avis ou information au CPP et autorisation ou information à l'Afssaps. Conformément à l'article R.1123-35 du CSP, les modifications substantielles s'entendent comme celles ayant un impact significatif sur tout aspect de l'essai, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de l'essai, le cas échéant, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai ou sur les modalités de conduite de l'essai.

Après avis favorable du CPP et le cas échéant autorisation de l'Afssaps, l'amendement est signé par l'investigateur coordonnateur et par le promoteur, de la même façon que la version du protocole approuvée par le(s) comité(s) d'éthique et l'autorité compétente.

Les modifications « non substantielles » c'est-à-dire n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de l'essai que ce soit, ne modifiant pas le sens du protocole, sont

communiquées au CPP à titre d'information et tenue à disposition de l'Afssaps auprès du promoteur.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs participant à l'essai. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

### **15.3 CONFIDENTIALITE DES DONNEES**

Les données des participants recueillies dans le cadre de cet essai resteront strictement confidentielles. Seuls les médecins et scientifiques représentants du Promoteur impliqués dans le déroulement de l'essai, ainsi qu'un auditeur mandaté par le promoteur ou représentant des Autorités de Santé, pourront avoir accès aux dossiers médicaux des participants. Ils le feront dans le but d'une vérification de l'exactitude des données collectées, d'audit et/ou d'inspection.

Les données enregistrées lors de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé au SC10 de l'INSERM pour le compte du Promoteur dans le respect des principes édictés par la méthodologie de référence MR-001.

Les personnes participant à l'essai seront informées de leurs droits d'accès de rectification et d'opposition conformément à la loi « Informatique et Libertés ».

Les données concernant un participant inclus et nécessaires à l'essai sont reportées dans le dossier source avant d'être saisies dans l'eCRF du participant par l'investigateur ou une personne dûment autorisée, après chaque visite prévue dans le protocole. Seuls sont reportés dans l'eCRF le numéro et le code d'identification du participant. Les copies des résultats des analyses biologiques réalisées dans le cadre du protocole seront anonymisées (numéro et nom de l'essai, numéro et code du participant, date de naissance), datées et signées par l'investigateur ou une personne désignée par lui et ayant les compétences requises, puis adressées par fax et courrier au centre de méthodologie et de gestion. Tout document nécessaire à la documentation d'un événement indésirable grave doit également être anonymisé avant sa transmission (fax ou courrier) au centre de méthodologie et de gestion.

### **15.4 ASSURANCE**

L'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), promoteur de cet essai, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile (cf. annexe H) conformément aux dispositions de l'article L 1121-10 du Code de la Santé Publique.

### **15.5 REDACTION DU RAPPORT FINAL**

Le CMG établit le rapport final de l'essai ainsi qu'un résumé de ce rapport final.

Le rapport final et son résumé sont établis conformément aux recommandations issues de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (International Conference for Harmonisation – ICH Topic E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports CPMP/ICH/137/95).

- Le rapport final est établi dans un délai d'une année suivant la fin de l'essai (fin prévue ou anticipée). Il est remis à l'ANRS qui le tient à la disposition de l'Afssaps.
- Le résumé du rapport final ou résumé de l'essai est établi dans un délai d'une année suivant la fin de l'essai (fin prévue ou anticipée). Il est adressé à

l'Afssaps par l'ANRS dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai dans l'ensemble des pays où elle a été menée.

## **16. DEVIATIONS AU PROTOCOLE**

### **16.1 NON RESPECT DU PROTOCOLE**

Le motif du non-respect devra être documenté. L'investigateur principal du centre décidera des mesures correctives à prendre en accord avec l'investigateur coordonnateur et le centre de méthodologie et de gestion. Le participant restera inclus dans l'essai et sera suivi jusqu'à la fin de l'essai selon le calendrier prévu dans le protocole.

### **16.2 NON OBSERVANCE**

Le motif de non-observance à l'essai devra être documenté dans le dossier médical et le cahier d'observation du sujet. Le sujet restera inclus dans l'essai et sera suivi jusqu'à la dernière visite prévue par le protocole.

## **17. SURVEILLANCE DE L'ESSAI**

### **17.1 CONSEIL SCIENTIFIQUE**

#### **17.1.1 Composition**

Un Conseil Scientifique fonctionnera selon les procédures ANRS en vigueur. Le CS est composé des personnes suivantes : Jean-Michel Molina (président), Marc Wainberg, Benoit Trottier, Cécile Tremblay, Jean-Guy Baril, Gilles Pialoux, Laurent Cotte, Willy Rozenbaum, Sébastien Gallien, Constance Delaugerre, Nathalie Bajos, Julie Timsit, Gilles Peytavin, Julien Fonsart, Isabelle Durand-Zaleski, Jean-Pierre Aboulker, Bruno Spire, Nicolas Lorente, Gabriel Girard, Jean-Marie Le Gall, Marie Preau, Catherine Capitant, Lucie Marchand, Véronique Doré, Marie-Christine Simon, Isabelle Charreau, Joanne Otis, France Lert, et un représentant des laboratoires Gilead (membre non votant).

#### **17.1.2 Rythme des réunions**

Le Conseil Scientifique se réunit avant l'ouverture des sites cliniques, puis régulièrement jusqu'à la fin de l'essai.

Une réunion extraordinaire peut, à tout moment, être convoquée sur décision du président du Conseil Scientifique à la demande du promoteur ou d'un ou de plusieurs de ses membres.

Après chaque réunion, un compte-rendu de séance est rédigé par le chef de projet en collaboration avec le président du Conseil Scientifique. Le compte rendu est diffusé aux membres du Conseil Scientifique et aux personnes invitées lors de la réunion.

#### **17.1.3 Rôle**

Le Conseil Scientifique est chargé d'examiner les problèmes d'ordre scientifique, méthodologique et éthique posés par l'essai. Il en représente l'instance de décision. Il assure l'information de l'ensemble des participants et veille à l'application des règles de publication des résultats.

Il s'assure de la bonne marche de l'essai et du respect du protocole, et vérifie son éthique. Il s'informe auprès du centre de méthodologie et gestion de l'état d'avancement de l'essai et des problèmes rencontrés. Il décide toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'essai. En présence d'un rythme d'inclusion trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, d'un trop grand nombre de violations du protocole, ou bien pour raisons médicales et/ou administratives, le Conseil Scientifique prend la décision de modifier ou d'interrompre l'essai.

La valorisation scientifique des données et du matériel de l'essai est de la responsabilité du conseil scientifique (CS). Tout projet d'utilisation des données et des échantillons biologiques de l'essai non inscrit dans le protocole, tout projet d'étude complémentaire, qu'il émane de membres du CS ou d'investigateurs extérieurs, devra être soumis par écrit au CS qui rendra un avis sur le plan scientifique, éthique et technique, et le soumettra au promoteur et au président de l'AC concernée. Le projet s'il est accepté fera l'objet d'un amendement au protocole et sera accompagné obligatoirement d'une notice d'information destinée aux participants ; il ne peut toutefois s'agir que de projets directement liés à cet essai.

Le Conseil Scientifique est responsable de la communication scientifique de l'essai (cf. chapitre 15) et de l'accès aux données et aux échantillons biologiques (cf. chapitre 16). Le Conseil Scientifique valide le rapport annuel de sécurité adressé à l'Afssaps et au CPP.

## **17.2 COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT**

### **17.2.1 Composition**

Un Comité Indépendant jouera un rôle essentiel dans cet essai et fonctionnera selon les procédures ANRS en vigueur, il sera constitué des membres suivants : un statisticien épidémiologiste, Dominique Costagliola, un clinicien, Yazdan Yazdanpanah, un clinicien spécialiste des IST, un pharmacologue, Anne-Marie Taburet, un chercheur canadien en sciences sociales, un membre d'une association étrangère et un membre d'une association VIH française.

### **17.2.2 Rythme des réunions**

Le Comité de Surveillance Indépendant se réunit de façon régulière tout au long de l'essai.

Le CSI pourra être saisi en cours de l'essai, après accord du Conseil Scientifique, à l'instigation du promoteur, de l'investigateur coordonnateur, du Centre de Méthodologie et de Gestion, ou des autres investigateurs, de toute question relative à l'intégrité scientifique et éthique de l'essai.

### **17.2.3 Rôle**

Ce comité a un rôle consultatif pour le promoteur, l'investigateur coordonnateur et le Conseil Scientifique.

Il devra prendre contact avec les comités indépendants des autres essais de PrEP en cours.

Il est chargé de veiller, tout au long de l'essai, à la sécurité et à la protection des participants ainsi qu'à l'intégrité scientifique de l'essai.

Le Comité Indépendant de Surveillance de l'essai, constitué pour les besoins de l'étude, aura accès en cours d'essai aux données et résultats intermédiaires décodés par groupe de traitement, ainsi qu'à toute information justifiant d'infléchir le cours de l'étude.

Il est chargé d'examiner en toute confidentialité les données d'efficacité et de tolérance, et d'éclairer le Conseil Scientifique dans ses décisions de poursuite ou d'interruption de l'essai. Il peut solliciter qu'une analyse statistique intermédiaire soit réalisée.

L'avis du comité de surveillance indépendant est transmis par écrit au promoteur et au président du Conseil Scientifique. Le promoteur transmet l'avis au CPP et aux autorités

administratives compétentes dans le cadre du rapport de tolérance annuel de l'essai. Une copie est transmise au chef de projet du Centre de Méthodologie et de Gestion pour archivage.

### **17.3 CENTRE DE METHODOLOGIE ET DE GESTION DE L'ESSAI**

Le promoteur, l'ANRS, mandate le Centre de Méthodologie et de Gestion, le Service Commun n°10 (SC10) de l'Inserm (directeur : Jean-Pierre Aboulker) pour la gestion de l'essai.

Le SC10 apporte son expertise scientifique et technique en recherche biomédicale et est responsable de la mise en œuvre de l'essai dans le respect de la réglementation en vigueur et des Bonnes Pratiques Cliniques. A ce titre, il sera dépositaire de l'ensemble des données de la recherche dont il devra garantir l'intégrité et la validité.

L'équipe projet est composée d'un méthodologiste, d'un chef de projet, d'un statisticien, d'un data manager, d'attachés et assistants de recherche clinique.

En pratique, l'équipe projet du SC10 chargée de l'essai réalise la mise en place de l'essai, le monitoring des données de l'essai selon un plan de monitoring pré-établi (cf. chapitre 18.2), la constitution et la gestion de la base de données et l'analyse statistique des données (l'analyse des autoquestionnaires socio-comportementaux sera réalisée par l'unité Inserm 912 – ORS PACA). Elle coordonne le fonctionnement des centres investigateurs (services cliniques, pharmacies hospitalières, et laboratoires d'analyses biologiques rattachés). Elle informe régulièrement le Conseil Scientifique du déroulement de l'essai, prépare les réunions du Conseil Scientifique, du Comité Indépendant de Surveillance de l'essai et les assemblées générales des investigateurs. Elle participe activement à la communication et à la publication des résultats de l'essai.

## **18. CONTROLE ET GESTION DES DOCUMENTS ET DONNEES DE L'ESSAI**

### **18.1 TRANSMISSION DES DONNEES AU CENTRE DE GESTION DE L'ESSAI**

Les données sont recueillies dans le CRF électronique sous la responsabilité de l'investigateur principal de chaque centre.

Un ensemble de consignes, facilitant le remplissage du CRF électronique, la gestion et la logistique de l'étude est mis à disposition de l'investigateur à l'ouverture du centre.

Toutes les sections du CRF électronique doivent être complétées à partir du dossier médical par le médecin investigateur ou son représentant nommément désigné au fur et à mesure des visites (toutefois, les données recueillies restent sous la responsabilité du médecin investigateur principal du centre).

Les sections du CRF électronique relatives à chaque visite doivent être complétées dans un délai de 8 jours après la visite du participant.

Les copies anonymisées des résultats des examens cliniques ou biologiques doivent également être adressées par courrier ou par fax à l'ARC ou au chef de projet du Centre de Méthodologie et de Gestion dans un délai de 10 jours après la visite du participant. Ces copies doivent être signées et anonymisées par le numéro et le nom de l'essai, le code et le numéro du participant et porter la mention de la date et signature de l'investigateur ou d'une personne désignée par lui et ayant les compétences requises. En cas de sérologie VIH positive, les résultats doivent être transmis dès que possible au Centre de Méthodologie et de Gestion (dans un délai de 4 jours au maximum).

En fin d'essai, tout matériel non utilisé sera récupéré ou détruit par l'ARC lors d'une visite de clôture de l'essai dans le centre.

## 18.2 VISITES DE MONITORAGE

L'essai est monitoré par des visites sur sites, des transmissions de courriers et de télécopies, et des appels téléphoniques réguliers.

Dans chaque centre investigateur, le chef de projet ou l'attaché de recherche clinique du SC10 effectue systématiquement une visite de mise en place de l'essai, des visites régulières de monitoring en cours d'essai et une visite de clôture du centre en fin d'essai. Ces visites concernent le service clinique, la pharmacie hospitalière et le laboratoire responsable de la réalisation des biotèques. Une première visite de monitoring sera réalisée dans un délai raisonnable après la première inclusion dans chacun des centres. Tout au long de l'essai, le plan de monitoring sera adapté en fonction des besoins, notamment pour augmenter la fréquence des visites dans les sites qui rencontrent des difficultés dans la conduite de l'essai.

Les visites en cours d'essai ont pour objet de vérifier que :

- l'essai se déroule conformément au protocole et aux Bonnes Pratiques Cliniques et en particulier :
  - que les consentements éclairés ont bien été datés et signés par l'investigateur et par le participant, avant la réalisation de tout examen requis par le protocole ;
  - que tous les événements indésirables graves ont bien été déclarés.
- les données recueillies dans le cahier d'observation sont conformes aux dossiers sources.

Les données des personnes se prêtant à l'essai sont consultées dans le respect de la confidentialité et du secret professionnel.

La vérification porte sur :

- 100% des données réglementaires : consentement éclairé et événements indésirables graves ;
- 100% des données suivantes : identification des sujets, critères d'admissibilités, dates de début et de fin de participation à l'essai, dates des visites, sérologies VIH, VHB, VHC, événements indésirables, traitements prophylactiques de l'infection par le VIH-1, décompte des comprimés restant dans les flacons rapportés par les participants.

## 18.3 AUDIT DU PROMOTEUR ET INSPECTION DES AUTORITES DE SANTE

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes de l'essai et des systèmes audités. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de l'essai, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Dans le même but, une inspection peut être réalisée, à tout moment, par des représentants des autorités de santé compétentes.

En signant le présent protocole, l'investigateur autorise l'accès aux dossiers de l'essai et aux dossiers médicaux aux auditeurs mandatés par le promoteur et aux inspecteurs des autorités de santé.

Les auditeurs ou inspecteurs sont liés par le secret professionnel et ne peuvent en aucun cas divulguer les informations à caractère personnel qu'ils seront amenés à connaître.

#### **18.4 ARCHIVAGE ET STOCKAGE DES DOCUMENTS A LA FIN DE L'ESSAI**

Tous les documents relatifs à l'essai seront archivés pendant 15 ans après la fin de l'essai par les centres investigateurs et le promoteur.

Les exemplaires des consentements destinés au promoteur seront conservés dans une enveloppe scellée par centre investigateur sur laquelle y sera rapportée l'identification des participants du centre correspondant.

Les investigateurs s'assureront que les dossiers sources, et notamment les dossiers médicaux, soient disponibles pendant cette période d'archivage de l'essai.

Aucun document de l'essai ne devra être détruit par un centre investigateur après ce délai sans un accord préalable écrit du promoteur ou de son représentant.

### **19. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES**

Toute communication écrite ou orale à partir des données de l'essai devra recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et du CS de l'essai dans le respect des contrats passés entre le promoteur et les laboratoires pharmaceutiques. Le CS recevra du CMG, responsable de l'analyse statistique de l'ensemble des données générées par l'essai, en application du protocole et de ses amendements, un rapport écrit qui lui sera soumis pour accord.

Le Conseil Scientifique désigne le ou les comités de rédaction chargés de préparer les articles et communications scientifiques à partir du rapport établi par le CMG.

La version finale des articles et communications scientifiques doit être approuvée par le conseil scientifique. Le CS veillera, le cas échéant, à l'application des clauses particulières figurant dans le contrat entre l'ANRS et les partenaires industriels au sujet de la publication des résultats de l'essai.

### **20. ACCES AUX DONNEES ET AUX ECHANTILLONS BIOLOGIQUES**

L'ensemble du matériel collecté en application du protocole, c'est-à-dire les données de la recherche et les échantillons biologiques, est placé dès le début de l'essai sous la responsabilité du CMG qui assure la méthodologie et la gestion de l'étude. Il reste sous sa sauvegarde pendant tout l'essai et au-delà pour les données de l'étude, après dissolution du Conseil Scientifique, sauf disposition contraire prise par l'ANRS. Toute utilisation du matériel biologique dans le cadre de l'essai non inscrite dans le protocole, ses annexes et amendements devra faire l'objet d'une demande selon les modalités décrites au chapitre 17.1 (Conseil scientifique).

A la fin de l'essai c'est à dire à la date anniversaire de la date fixée par le conseil scientifique (cf. paragraphe 10.7), les échantillons biologiques conservés par l'Etablissement français du sang de Beynost (cf. chapitre 11) pour le compte de l'ANRS seront intégrés à la



collection d'échantillons biologiques autorisée, sauf opposition exprimée par chacun des participants. Les échantillons ne seront alors plus à la disposition du SC10 ou du conseil scientifique, mais seront sous la responsabilité de l'ANRS.

Le transfert de toute ou partie de la base de données de l'essai aux industriels sera à réaliser, s'il y a lieu, selon les termes du contrat de collaboration à la recherche signé entre ces partenaires et l'ANRS en début d'essai.

## **21. OBLIGATIONS DES INVESTIGATEURS**

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques visant à garantir la qualité de l'essai, chaque investigateur s'engage à :

- respecter les droits des participants et garantir leur sécurité et leur bien-être,
- assurer sa disponibilité et celle de son équipe,
- assurer que ses possibilités de recrutement sont compatibles avec la réalisation de l'essai,
- prendre la responsabilité d'organiser les structures techniques pour la mise en place des circuits spécifiques à l'essai (consultations, prélèvements) et l'archivage des documents pendant la durée de l'essai et pendant 15 ans après la fin de l'essai,
- recueillir et archiver en lieu sûr le consentement écrit des participants,
- assurer le respect du protocole et veiller à la qualité du recueil des données dans le cahier d'observation ainsi qu'à leur transmission régulière au SC10 dans les délais préconisés (10 jours après la visite du participant) et selon les modalités définies par le SC10 ,
- informer immédiatement le SC10 en cas d'événement indésirable grave survenant au cours de l'essai, selon les modalités décrites dans le protocole (cf. chapitre 13.6),
- permettre le monitoring régulier de l'essai par un représentant du SC10 qui doit avoir accès aux documents-source des participants pour validation des données recueillies dans les cahiers d'observation. A tout moment, le chef de projet ou l'investigateur coordonnateur peuvent être contactés pour toute question relative au protocole, à son application pratique ou aux conduites à tenir devant certains événements,
- accepter l'audit éventuel de l'essai directement par le promoteur ou avec son autorisation par d'autres organismes,
- accepter l'inspection de l'essai par les Autorités de Santé qui y sont autorisées.

## **22. ETUDES ANCILLAIRES**

Dans le cadre de cet essai, plusieurs études spécifiques seront réalisées sur des sous-groupes de sujets:

### **22.1 ETUDE PHARMACOCINETIQUE DU FTC ET DU TDF AU NIVEAU PLASMATIQUE, SALIVAIRE ET RECTAL (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 14 volontaires).**

Cette étude ancillaire sera proposée aux volontaires lors de la pré-inclusion dans l'étude principale. S'ils acceptent de participer, les volontaires l'indiqueront sur le formulaire de consentement. Ils ne pourront être inclus dans l'essai que deux mois plus tard afin d'être assuré d'une bonne cicatrisation des lésions au niveau de la biopsie. Un mois après la participation à l'étude pharmacocinétique, une 2<sup>ème</sup> visite de pré-inclusion sera réalisée afin de reconstrôler les critères d'inclusion dans l'essai.

Les sujets volontaires se verront proposer des prélèvements sanguins, salivaires à plusieurs temps (0, 30 min, 1, 2, 4, 8, et 24h) après une prise unique de 2 comprimés de Truvada®, ainsi qu'une série de biopsies rectales.

Chaque volontaire n'aura qu'une seule séance de biopsies rectales (2 biopsies) lors d'une anoscopie qui servira également à la recherche de condylomes, deux volontaires étant évalués pour chaque point horaire.

Cette étude vise à mesurer les concentrations de TDF et FTC dans les biopsies rectales à différents temps après la prise d'un comprimé de Truvada, à les comparer aux taux plasmatiques et salivaires.

### **22.2 ETUDE DE LA PERMISSIVITE AU VIH-1 DES TISSUS RECTAUX**

Une étude sera réalisée pour mesurer l'infectabilité des tissus rectaux par le VIH en fonction des concentrations observées de TDF et FTC à partir des biopsies rectales effectuées dans l'étude pharmacocinétique (cf. annexe K).

### **22.3 ETUDE DES CONCENTRATIONS DES ANTIRETROVIRAUX DANS LE SANG ET LES CHEVEUX DES SUJETS INFECTÉS PAR LE VIH**

Ces concentrations seront comparées aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.

### **22.4 ETUDE ECONOMIQUE**

Les résultats seront présentés en coût par contamination évitée (données de l'essai) et en coût par année de vie gagnée et par QALY (données de l'essai et modèle). La stratégie de référence dans les deux cas sera l'absence de PrEP.

### **22.5 ETUDE SOCIO-COMPORTEMENTALE (VOLET QUALITATIF)**

Une étude qualitative sera réalisée pour explorer **les motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).

### **22.6 ETUDE DES VARIANTS MINORITAIRES DE LA RESISTANCE AUX NRTIS**

Une étude des variants minoritaires de la résistance au NRTIs sera réalisée dans le laboratoire du Pr. Wainberg chez les sujets infectés par le VIH.

### **22.7 ETUDE DU ROLE DES MARQUEURS GENETIQUES SUR LE RISQUE D'INFECTION VIH**

Le rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux sera évalué par une étude cas-témoin à la fin de l'essai.

#### **22.8 ETUDE DU TRANSCRIPTOME CHEZ LES SUJETS EXPOSES NON INFECTES ET INFECTES**

Cette étude cherchera à identifier des **signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés dans une étude cas-témoin à la fin de l'essai.

CONFIDENTIEL

### **23. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, et al. Population based HIV incidence in France 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2010; 10:682-7.
2. Cazein F, Lot F, Pillonel J, et al. Surveillance de l'infection à VIH-Sida en France, 2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2010, 45-46 : 467-72.
3. Velter A, Barin F, Bouyssou A, et al. Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, Prevagay 2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2010, 45-46 : 464-66.
4. Boulos D, Yan P, Schanzer D et al. Estimation of HIV prevalence and incidence in Canada. *Can Commun Dis Rep* 2006, 32 :165-74.
5. Alary, M., et al. Persistent Increase in Risky Sexual Behaviour but Stable Seroincidence Among MSM in Montréal. (CAHR, Abstract 202) *Can J Infect Dis* 2003; 14:42A
6. Lavoie, E., et al. Determinants of HIV Seroconversion Among Men Who Have Sex With Men in a Low HIV Incidence Population in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapies *Sexually Transmitted Diseases*, January 2008, 35, 25-29.
7. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec. Année 2009. Faits saillants. Accessible à [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section documentation, rubrique publications. Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010.
8. Youle M, Wainberg MA. Pre-exposure chemoprophylaxis as an HIV prevention strategy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2003, 2, 102-5.
9. Peterson L et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: A phase 2, double-blind randomized placebo-controlled trial. *PLOS Clinical trials* 2007 2 (5) e27
10. Guest G, Shattuck D, Johnson L et al. Changes in sexual behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sexually Transmitted Diseases* 2008, 12:1002-8.
11. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Forhlich J, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV-infection in women. *Science* 2010, 329:1168-74.
12. Grohskopf L, Gvetadze R, Pathak S, et al. Preliminary analysis of biomedical data from the phase II clinical safety trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (Prep) among US men who have sex with men. Presented at the XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010 Vienna Austria. FRLBC102.
13. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*, 2010;363:2587-99.
14. Wainberg M. Drugs that prevent HIV infection. *Nature* 2011, 469: 306-7.
15. FHI statement on the Femp-prep HIV prevention study. April 18, 2011. accessed on April 24 at [www.fhi.org](http://www.fhi.org)
16. Garcia-Lerma et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily of intermittent prophylaxis with Emtricitabine and tenofovir. *PLOS Medicine* 2008, 5 : 291-299.
17. Garcia-Lerma et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Science Translational Medicine*, 2010; 2; 14ra4

18. Garcia-Lerma et al. Efficacy of intermittent prophylaxis with tenofovir and emtricitabine against rectal SHIV transmission in macaques and relationship to systemic and mucosal drug levels. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 83.
19. Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodoro F, Puig J, et al. 2005. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected sujets. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 1907-1914
20. Wang LH, Begley J, St Claire RL 3rd, Harris J, Wakeford C, et al. (2004). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of Emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20 :1173-1182
21. Hawkins T, Veikley W, St Claire RL3rd, Cuyler B, Clark N, et el. (2005). Intracellular pharmacokinetics of tenofovir diphosphate, carbosvir triphosphate and lamivudine triphosphate in sujets receiving triple-nucleoside regimens. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 39 : 406-411
- 22 . Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Extracellular and intracellular tenofovir DF and emtricitabine exposure in mucosal tissue after a single dose of fixed-dose TDF/FTC : implications for pre-exposure prophylaxis. Presented at the XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010 Vienna Austria. THBS0305.
23. Liu A, Vittinghoff E, Gandhi M, et al. Validating measures of tenofovir drug exposure in US pre-exposure prophylaxis trial. Presented at the 17<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. February 16-19, 2010, San Francisco CA, USA. Abstract 86.
24. Liu A. Validating measures of tenofovir drug exposure in a US pre-exposure prophylaxis trial. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 86.
25. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Oct;8(10):1079-92.
26. Jackson JB et al. A phase I/II of nevirapine for pre-exposure prophylaxis of HIV-1 transmission in uninfected subjects at high risk. *AIDS* 2003, 17 , 547-553.
27. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, Mirochnick M, Nakabiito C, Fleming T, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1 infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999, 13 : 479-486
28. Mirochnick M, Fenton T, Cagnier P, Pav J, Gwynne M, Siminski S, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women in their neonates. *J Infect Dis* 1998, 178 : 368-374
29. Lamson MJ, Cort S, Sabo JP, MacGregor TR, Keirns JJ. Effects of gender on the single and multiple dose pharmacokinetics of nevirapine. *Pharmacol Res* 1995, 12 : S101
30. Pozniak al et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve sujets *J. of AIDS* 2006, 5, 535-40.
31. Veazey R, et al. Protection of rhesus macaques from vaginal infection by maraviroc, aninhibitor of HIV-1 entry via the CCR5 coreceptor. Presented at the 17th Conference on

Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 84LB.

32. Brown K, et al. Antiretroviral for prevention. Maraviroc exposure in the semen and rectal tissue of healthy male volunteers after single and multiple dosing. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 85.

33. Wimonstave W. et al. – Successful start of a preparatory HIV cohort study among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand : preliminary baseline, follow-up and HIV incidence data, XVII International AIDS CONFERENCE 3-8 August 2008 Mexico City abstract MOACO 105.

34. F. Van Griensen – Sex predictability, sex spacing and the feasibility of intermittent pre-exposure chemoprophylaxis (iPrEP) to prevent HIV infection among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand – XVII International AIDS CONFERENCE 3-8 August 2008 Mexico City, abstract LPPE 1164

35. A dose escalation study of tenofovir DF in HIV-infected patients. Gilead 601 study. Data on file Gilead.

36. The Temaa ANRS 12109 study group. Tolerance and viral resistance after single dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. AIDS 2009, 23: 825-33.

37. Dominguez S, Ghosn J, Peytavin G, et al. Efficacy and safety of tenofovir double dose in treatment experienced HIV-infected patients. The TENOPLUS study. J Med Virol 2007, 79; 105-10.

38. Duval X, Peytavin G, Breton G, et al. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-infected patients treated with indinavir/ritonavir combination. AIDS 2007; 21: 106-8.

39. Pruvost A, Théodoro F, Agrofoglio L, Negredo E, Bénech H. Specificity enhancement with LC-positive ESI-MS/MS for the measurement of nucleotides: application to the quantitative determination of carbocyclic triphosphate, lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate in human peripheral blood mononuclear cells. J Mass Spectrom. 2008 ;43:224-33.

40. Pavie J, A. Rachline, B. Loze, L. Niedbalski, W. Rozenbaum, JM Molina and F. Simon.. Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting. PLoS One. 2010 Jul 19;5(7):e11581

41. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM Jr et al. Project RESPECT study group. Efficacy of risk reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases; a randomized trial. JAMA 1998, 280:1161-7.

42. Department of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. December 17, 2010, 59;RR-12.

## ANNEXES

- Annexe A : Avis du CPP
- Annexe B : Autorisation de l'Afssaps
- Annexe C : Assurance
- Annexe D : Note d'information des participants et formulaire de recueil du consentement
- Annexe E : Protocole d'information, de prévention et de conseil aux participants – Référentiel pour le counseling
- Annexe F : Etude socio-comportementale – Grilles thématiques des entretiens qualitatifs – Déroulement des inclusions dans l'étude
- Annexe G : Dépistage et prise en charge des IST au cours de l'essai
- Annexe H : Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au VIH
- Annexe I : Mesure des concentrations capillaires
- Annexe J : Protocole de l'étude pharmacocinétique
- Annexe K : Protocole de l'étude de la perméabilité au VIH-1 des tissus rectaux
- Annexe L : Protocole de l'étude des variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH
- Annexe M : Protocole de l'étude du rôle des marqueurs génétiques sur le risque d'infection VIH et les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux
- Annexe N : Protocole de l'étude du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés.
- Annexe O : Echelle de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte
- Annexe P : Biothèques
- Annexe Q : Liste des centres investigateurs pressentis

**ANNEXE A : AVIS DU CPP**

CONFIDENTIEL



**ANNEXE B : AUTORISATION DE L'AFSSAPS**

CONFIDENTIEL

**ANNEXE C : ASSURANCE**

CONFIDENTIEL

<b>ANNEXE D : NOTE D'INFORMATION DES PARTICIPANTS ET FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT</b>
--

A chaque participant que l'investigateur informera, sera remis un document unique composé :

- de la note d'information relative à l'essai ANRS,
- de l'information sur le devenir des prélèvements biologiques à l'issue de l'essai,
- du formulaire de recueil de consentement.

**Ces 3 parties sont inséparables.**

Pour l'investigateur, un exemplaire vierge du document complet est conservé dans son dossier investigateur et seul l'exemplaire investigateur du formulaire de recueil de consentement est conservé dans une enveloppe.

Le promoteur, quant à lui, conservera sous enveloppe, scellée par l'investigateur principal du centre, une copie de chaque exemplaire investigateur des formulaires de recueil de consentement complétés.

CONFIDENTIEL



## Note d'information

### **TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE » EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES EN FRANCE ET AU CANADA**

#### **ANRS IPERGAY**

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

Version n°1.0 du 17/06/2011 ayant reçu l'avis favorable du CPP <nom du CPP> le xx/xx/xxxx

L'investigateur coordonnateur de l'essai est le Pr Jean-Michel Molina

Le promoteur de l'essai est l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), 101 rue de Tolbiac, Paris 75013

- 
- Cette note est un document écrit pour vous, afin de vous aider à prendre une décision concernant votre participation à l'essai décrit ci-après.
  - Vous êtes libre de répondre oui ou non à la question qui vous est posée : souhaitez-vous participer à l'essai ?
  - Vous avez le droit de prendre le temps de réfléchir, de discuter de cet essai et de poser toutes les questions que vous souhaitez, à qui vous voulez.
  - Vous pouvez à tout moment changer d'avis et demander à ne plus participer à cet essai. Nous vous demandons seulement d'informer l'équipe de l'essai de votre décision le plus tôt possible.
-

## Les mots soulignés dans le texte sont expliqués dans le glossaire

### GLOSSAIRE

**Collection d'échantillons** : préparation et conservation d'une partie des prélèvements effectués sur les personnes participant à l'essai (ex : sang, cellules...). D'une manière générale les collections sont conservées dans la **Biothèque** centralisée de l'ANRS

**Donnée** : information recueillie dans le cadre de l'essai

**Donnée anonymisée** : donnée associée à un code dont la correspondance avec le nom et le prénom de la personne concernée n'est connue que du médecin et des personnes qui ont accès aux données médicales

**Droit d'accès** : toute personne a le droit de voir les données la concernant

**Droit d'opposition** : toute personne a le droit de s'opposer à la transmission des données la concernant par le médecin investigateur au promoteur. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à l'essai.

**Droit de rectification** : toute personne a le droit de demander à ce que ses données soient corrigées en cas d'erreur.

**Formulaire de consentement** : document par lequel vous déclarez avoir pris connaissance des modalités de participation à un essai et donnez votre accord pour y participer

**Inclusion** : moment où toutes les conditions sont réunies pour que vous commenciez à participer à l'essai

**Investigateur coordonnateur** : médecin qui supervise la conduite de l'essai dans l'ensemble des centres participant à l'essai

**Médecin investigateur de l'essai (ou investigateur)** : médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai.

**Observance du traitement** : prise du traitement en respectant le schéma de prescription

**Placebo** : comprimé qui a l'apparence (couleur, forme, goût) du médicament, mais qui ne contient pas le principe actif du médicament (*ne contient pas de molécule antirétrovirale dans le cas de l'essai*)

**PrEP** : prophylaxie pré-exposition

**Pharmacocinétique d'un médicament** : devenir du médicament dans l'organisme

**Promoteur** : responsable légal et financier de l'essai

**Accompagnateur de l'essai** : personne faisant partie de l'équipe médicale de l'essai dont le rôle est de suivre un groupe de participants tout au long de l'essai, par des contacts réguliers par téléphone, internet ou par des rencontres lors des visites sur site.

**Sous-étude** : étude réalisée chez une partie seulement des personnes participant à l'essai

**Tirage au sort (randomisation)** : méthode permettant d'attribuer au hasard un des traitements de l'essai. C'est la méthode la plus sûre pour constituer des groupes de personnes comparables et permettre ainsi de juger des différences entre les traitements ou stratégies.

### VOUS TROUVEREZ DANS CETTE NOTE :

- le but (objectif) de l'essai ..... page 4
- les conditions à remplir pour participer à l'essai ..... p 5
- la durée de participation à l'essai ..... p 6
- des informations sur la stratégie ..... p 7
- les implications, les contraintes liées à la participation à l'essai ..... p 8
- le déroulement de l'essai et le calendrier des visites ..... p 8-9
- les risques et les bénéfices ..... p 10
- ce qui est prévu à la fin de l'essai ..... p 11
- les droits liés à la participation à l'essai ..... p 12
- **un formulaire de consentement, en dernière page : ce document signé attestera de votre volonté de participer à l'essai et contient les coordonnées du médecin investigateur de l'essai à contacter en cas de besoin.**

Monsieur,

Le médecin investigateur de l'essai vous propose de participer à l'essai IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays).

Cet essai qui sera réalisé en France et au Canada, a pour objectif d'évaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), groupe de population très exposé au risque de contamination par le VIH.

---

## I. LES OBJECTIFS DE L'ESSAI

---

**L'essai auquel nous vous proposons de participer a pour but d'évaluer, chez des gays/HSH exposés au risque de contamination par le VIH, une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral (Truvada® ou placebo de Truvada®) pris « à la demande », le traitement étant pris uniquement pendant les périodes d'activité sexuelle.**

### **Quelle est la situation de l'infection par le VIH chez les gays/HSH ?**

Le nombre de nouvelles déclarations de séropositivité au VIH dans le groupe des homosexuels masculins reste stable, voire augmente en France et au Canada, alors qu'il diminue globalement. Parallèlement on observe une augmentation du nombre des autres infections sexuellement transmissibles dans cette même population. Cette situation témoigne de la persistance de comportements sexuels avec prises de risque dans cette population. D'après l'enquête Prévagay menée en 2009 à Paris dans les établissements gays, 17,7% des hommes fréquentant ces lieux étaient séropositifs et environ 20% d'entre eux ne le savaient pas.

Ces contaminations par le VIH surviennent malgré la connaissance par les homosexuels des modes de transmission du VIH et de la protection conférée par le préservatif dont l'utilisation est insuffisante : selon la dernière Enquête Presse Gay (Velter 2007), 33 % des répondants de la presse gay ont eu au moins une pénétration anale non protégée par préservatif avec des partenaires occasionnels au cours des douze derniers mois. Il semble que les stratégies actuelles de prévention ne suffisent pas à limiter la progression des contaminations chez les gays.

### **Que faire pour tenter d'enrayer l'épidémie chez les gays/HSH ?**

De nouvelles approches et de nouveaux outils de prévention de l'infection par le VIH sont donc nécessaires. Parmi les mesures de prévention pouvant être envisagées, le traitement antirétroviral pré-exposition (PrEP) mérite d'être évalué.

Des recherches sont en cours sur la PrEP, autant dans les pays du Nord que dans les pays du Sud et chez différents types de populations exposées (gays, femmes, usagers de drogue, couples sérodifférents,...). Les antirétroviraux sont déjà utilisés en prévention depuis plus de 15 ans pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et évalués dans des essais cliniques. L'essai Caprisa chez les femmes a montré des résultats positifs d'un gel vaginal de ténofovir. L'étude iPrEx réalisée aux Etats-Unis, en Amérique Latine, en Afrique du sud et en Thaïlande a étudié l'efficacité et la tolérance de Truvada® ou placebo de Truvada® en traitement continu chez des gays/HSH. Elle a montré une réduction modeste du nombre de contamination dans le groupe traité par Truvada® par rapport au groupe recevant le placebo. L'efficacité a semblé être directement liée à l'observance du traitement. L'essai FEM-PreP en revanche, réalisé chez 2000 femmes en Afrique, n'a pas permis de démontrer le bénéfice de Truvada® administré à raison d'un comprimé par jour en prévention de l'infection VIH. Plusieurs autres études en cours dans le monde étudient cette stratégie de traitement continu. Mais quels que

soient les résultats de ces études, il est peu vraisemblable que la stratégie d'un traitement en continu soit utilisée en pratique compte tenu des contraintes d'un traitement antirétroviral permanent, de ses effets indésirables potentiels et de son coût. Les schémas de traitements pris de façon intermittente sont donc particulièrement intéressants à évaluer, et c'est pourquoi nous vous proposons de participer à cet essai.

---

## II. LES CONDITIONS POUR PARTICIPER A L'ESSAI

---

Si vous décidez de participer à cet essai, une première visite (appelée « visite de pré-inclusion ») est prévue 4 semaines avant le début du traitement de l'essai. Elle permet de vérifier que vous pouvez bien participer à l'essai. Le médecin fait un bilan de votre état de santé (consultation, examen clinique, prise de sang, dépistage du VIH et des infections sexuellement transmissibles, dépistage des hépatites B et C).

### Les conditions pour participer à l'essai sont les suivantes :

- être âgé de 18 ans ou plus,
- être un homme (ou une personne transgenre) ayant des rapports sexuels avec des hommes,
- n'être pas infecté par le VIH-1, ni le VIH-2,
- avoir un risque élevé de contamination par le VIH, c'est à dire avoir eu des rapports sexuels anaux (sodomie) avec au moins 2 partenaires différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif,
- avoir un fonctionnement des reins satisfaisant,
- avoir un fonctionnement du foie satisfaisant (mesuré par ALAT inférieur à 2.5 fois la valeur supérieure de la normale),
- avoir un fonctionnement urinaire satisfaisant (mesuré par un résultat négatif ou traces pour le glucose et les protéines à la bandelette urinaire),
- avoir un bilan biologique avec des polynucléaires neutrophiles  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , une hémoglobine  $\geq 10\ \text{g/dl}$ , et des plaquettes  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$  (éléments du sang),
- ne pas être infecté par l'hépatite B ni par l'hépatite C,
- accepter d'être contacté personnellement, si possible par téléphone, SMS ou e-mail, de façon régulière (une fois par semaine environ)
- accepter les contraintes imposées par l'essai (voir calendrier dans la partie V de la note),
- être affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de sécurité sociale),
- avoir signé le formulaire de consentement (qui figure à la fin de ce document) : ce formulaire doit être signé avant la réalisation de tout examen (ex : prise de sang, etc...) prévu dans le cadre de l'essai,

### Les situations suivantes sont incompatibles avec une participation à l'essai :

- relation stable et exclusive avec une personne,
- utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels,
- déplacement prévu à l'étranger de plus de 3 mois consécutifs ou déménagement prévu dans une ville trop éloignée d'un centre participant à l'essai,
- présence d'anomalies sur la bandelette urinaire : glycosurie ou protéinurie significative > 1 +, hématurie ou leucocyturie significative > 2 +, en l'absence d'infection,
- antécédents de maladie des reins chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie (diminution de la densité osseuse),
- antécédents de fracture osseuse non liée à un traumatisme,

- traitement par l'Interféron, Interleukine, corticoïdes ou antirétroviraux,
- traitement qui pourrait empêcher l'élimination par le rein des antirétroviraux,
- traitement en cours d'investigation (participation à un autre essai),
- prise (en cours ou prévue) d'un traitement qui pourrait être toxique pour les reins (anti-inflammatoire au long cours),
- prise de drogues par voie intraveineuse,
- maladie gastro-intestinale (ou nausées ou vomissements chroniques) gênant l'absorption des traitements,
- maladie grave qui nécessiterait un traitement qui pourrait gêner l'observance au traitement,
- non acceptation du calendrier de suivi de l'essai.

Si, après vérification de ces conditions, il s'avère que vous ne pouvez pas participer à cet essai, le médecin décidera avec vous de la prise en charge la plus adaptée à votre situation.

---

### III. SCHEMA DE L'ESSAI

---

Il est prévu d'inclure dans un premier temps 300 participants dans plusieurs sites en France et au Canada, et si le déroulement de l'essai est jugé satisfaisant, le nombre de participants sera étendu jusqu'à un total de 1900 participants (950 par groupe).

La durée de participation dans l'essai pour un participant est variable. Le suivi pour chaque participant devrait être d'1 à 4 ans selon la date où vous serez inclus.

Les participants sont répartis en 2 groupes par tirage au sort (randomisation) juste avant la visite d'inclusion dans l'essai. Vous aurez une chance sur deux d'être dans l'un des 2 groupes suivants : le groupe Truvada<sup>®</sup> ou le groupe Placebo

Dans les deux cas vous prendrez

- 2 comprimés de Truvada<sup>®</sup> (ou placebo) avant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (idéalement au moins 2 heures avant le premier rapport, au maximum 24h avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> (ou placebo) toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés) avec un repas ou une collation si possible pendant la période d'activité sexuelle,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> (ou placebo) environ 24 heures après le dernier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible. **Cette prise après les rapports sexuels est extrêmement importante pour une protection maximale contre le VIH.**

Ce traitement « à la demande » c'est à dire en fonction de votre activité sexuelle, sera pris pendant au maximum 4 années.

Il sera associé dans les 2 groupes à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des infections sexuellement transmissibles, remise de préservatifs et de gels, vaccination contre les hépatites A et B, traitement post-exposition de l'infection VIH - dit aussi traitement d'urgence) dont la prise en charge sera gratuite.

Si vous décidez de participer à cet essai, **vous devez savoir que ni vous ni votre médecin ne pourrez choisir ni connaître le groupe et donc le traitement (Truvada<sup>®</sup> ou placebo) que vous allez recevoir.**



**Votre traitement est personnel et ne peut être donné à aucune autre personne, un partenaire sexuel par exemple.**

#### IV. STRATEGIE DE L'ESSAI

##### **Truvada®: ce que vous devez savoir**

Truvada® est l'association fixe de deux médicaments antirétroviraux (ténofovir + emtricitabine) actifs contre le VIH-1. Il est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1.

Il est fourni par les laboratoires Gilead Sciences.

Il se présente sous la forme de comprimés pelliculés de 245 mg de ténofovir disoproxil et 200 mg d'emtricitabine (dans un flacon de 30 comprimés)

Il est contre-indiqué en cas d'antécédents d'allergie au ténofovir, à l'emtricitabine ou à l'un des excipients, et dans les insuffisances rénales sévères.

*Pour chaque rapport sexuel*

		<i>forme</i>	<i>Avant 1<sup>er</sup> rapport sexuel</i>	<i>Pendant période activité sexuelle</i>	<i>Après dernier rapport sexuel</i>	<i>conseils de prise</i>
<i>Groupe Truvada</i>	<i>Truvada®</i>	<i>comprimé</i>	<i>2 cp</i>	<i>1 cp/jour</i>	<i>1 cp</i>	<i>avec repas ou collation</i>
<i>Groupe Placebo</i>	<i>Placebo</i>	<i>comprimé dont la l'aspect et le goût sont identiques au comprimé de Truvada</i>	<i>2 cp</i>	<i>1 cp/jour</i>	<i>1 cp</i>	<i>avec repas ou collation</i>

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au moins 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir, et dernier comprimé le dimanche soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 6 heures avant ou après l'horaire prévu.

Si vous n'avez pas pu suivre ce schéma vous devrez prendre les deux comprimés de Truvada® dès que possible avant le premier rapport sexuel, et continuer ensuite à raison d'un comprimé toutes les 24 heures, jusqu'à 24 heures après le dernier rapport sexuel.

En ce qui concerne les périodes d'activité sexuelle suivantes, il faut recommencer le schéma avec 2 comprimés avant le premier rapport sexuel, sauf si la dernière prise de Truvada® date de moins d'une semaine, auquel cas 1 seul comprimé sera suffisant.

Le traitement sera pris de préférence avec un repas ou juste après.

L'utilisation du préservatif est fortement recommandé, en effet vous ne connaissez pas le traitement que vous prenez (Truvada® ou placebo) et le préservatif est à ce jour le meilleur

moyen qui permet d'éviter la transmission du VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles.

#### Prise d'autres médicaments pendant l'essai :

Il est important d'informer le médecin des médicaments (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous envisagez de prendre pendant l'essai.

Si vous recevez un traitement post-exposition (dit traitement d'urgence) par une trithérapie, le traitement de l'essai (Truvada® ou placebo) sera interrompu pendant cette période et repris une fois le traitement post-exposition terminé. Vous devrez informer le médecin qui vous prescrira le traitement post-exposition de votre participation à l'essai et de la prise potentielle dans le cadre de l'essai de Truvada®. Le traitement post-exposition consistera en une association de Combivir® et de Kaletra® pendant 28 jours sauf avis contraire du médecin qui vous prendra en charge. En début d'essai, il vous sera donné une carte à conserver sur vous indiquant votre participation à l'essai et les spécificités du traitement post-exposition à prescrire en cas d'exposition.

Le Truvada® étant éliminé par les reins, l'association avec des médicaments ayant une toxicité sur les reins est déconseillée.

---

## **V. QUELLES SONT LES MESURES D'ACCOMPAGNEMENT ET LES CONTRAINTES LIEES A LA PARTICIPATION A L'ESSAI ?**

---

### **Quel sera votre suivi médical ?**

#### *Les consultations*

Afin d'évaluer la tolérance du traitement, de dépister et traiter d'éventuelles infections sexuellement transmissibles, vous serez vu par un médecin un mois (M1) après la visite d'inclusion dans l'essai puis 1 mois plus tard (M2) et tous les 2 mois pour une visite médicale, et cela pendant 1 à 4 ans en fonction de votre date d'entrée dans l'essai.

Si vous n'êtes protégé contre l'hépatite B et l'hépatite A, une vaccination vous sera proposée. Elle n'est pas obligatoire, mais recommandée en raison du risque plus élevé face à ces hépatites chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

En cas de survenue de symptômes pouvant faire penser à un début d'infection par le VIH (primo-infection), vous devez venir en urgence dans le centre de l'essai dont vous dépendez afin que des prélèvements sanguins soient effectués pour détecter une éventuelle contamination. Ces symptômes peuvent être un état grippal avec une fièvre persistante, une éruption cutanée (boutons sur la peau), une fatigue, des aphtes dans la bouche, des ganglions (boules au niveau du cou, sous les bras, ou en haut de la jambe), des douleurs dans les jambes.

En cas d'infection par le VIH confirmée, le traitement de l'essai sera interrompu et vous serez aussitôt pris en charge pour votre infection dans un service spécialisé. Une visite dans le cadre de l'essai aura lieu tous les 6 mois afin de faire le bilan de l'infection par le VIH (survenue de manifestations cliniques, traitements pris, prélèvements sanguins de 38 mL, soit 6 tubes).

#### *Les prélèvements de sang*

A chaque visite vous aurez une prise de sang de 18 à 45 ml, soit 4 à 9 tubes. Ces prélèvements servent à effectuer les bilans sanguins et en particulier les tests sérologiques combinés de dernière génération afin de détecter précocement les infections par le VIH.

Les prélèvements permettent aussi de préparer des échantillons de sang pour constituer une biothèque. Ces échantillons sont acheminés à l'établissement français du sang (EFS) de Beynost (France). Chaque échantillon est étiqueté et numéroté de manière anonymisée (aucun nom n'y figure). Ces échantillons pourront servir à des recherches complémentaires, génétiques et virologiques, dans le cadre de cet essai telles que:

- Etudes génétiques (voir les sous-études - parties VI et VII de la note d'information)

Une étude génétique sera menée pour étudier l'influence des gènes (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5, etc...) sur le risque d'infection par le VIH et également sur les interférences avec le devenir des antirétroviraux dans l'organisme.

Une autre étude génétique sera menée pour étudier les profils d'expression des gènes (analyse du transcriptome) et identifier des marqueurs associés à la protection contre l'infection par le VIH et à la primo-infection.

- Etudes virologiques

Des échantillons pourront être utilisés pour la mesure de la concentration du traitement de l'essai dans le plasma, et en cas d'infection, la mesure de la charge virale VIH dans le plasma et dans les cellules, le génotype viral.

En cas d'infection par le VIH, un échantillon de plasma congelé (1 mL) provenant de la biothèque sera envoyé dans un laboratoire au Canada pour une étude approfondie des virus (mesure des virus par une technique ultrasensible, étude des mutations du virus).

#### *Les autres examens et prélèvements*

Des prélèvements par écouvillon (une sorte de gros coton tige) au niveau buccal, génital et anal et un recueil d'urines pourront être réalisés à chaque visite, selon que vous présenterez ou non des symptômes d'infections sexuellement transmissibles. De plus, ces prélèvements et recueil d'urines seront faits systématiquement tous les 6 mois. Une partie de ces prélèvements sera congelée. Ces échantillons seront acheminés à l'établissement français du sang (EFS) de Beynost (France). Chaque échantillon sera étiqueté et numéroté de manière anonymisée (aucun nom n'y figurera). Ces échantillons serviront à des recherches complémentaires sur les infections sexuellement transmissibles.

Un prélèvement de cheveux d'au moins 2 cm sera effectué tous les 4 mois afin d'effectuer un dosage des médicaments de l'essai.

#### **Comment serez vous accompagné dans votre parcours ?**

Pour organiser au mieux votre parcours dans l'essai, vous aider dans votre suivi du schéma de traitement de l'essai et vous soutenir dans vos efforts de prévention, un accompagnateur vous accueillera dès votre première visite.

A chaque visite vous aurez un entretien avec lui, au cours duquel vous pourrez accéder à des informations sur la prévention de l'infection par le VIH et les autres infections sexuellement transmissibles.

Il vous proposera, si vous le souhaitez, de bénéficier d'un counseling individuel spécifique de renforcement de votre prévention basé sur l'approche motivationnelle, à J0 (jour 0, le premier jour), M1 (1<sup>er</sup> mois) et M12 (mois 12). Des séances supplémentaires pourront avoir lieu si vous le désirez. Ces entretiens seront réalisés, à votre convenance, en dehors des visites prévues dans le calendrier du protocole.

Durant les trois premiers mois de l'essai, une participation à des « focus groups » (entretien collectif) vous sera également proposée pour rencontrer d'autres participants à l'essai et échanger sur l'observance au traitement et sur votre vécu de la participation à l'essai.

Votre accompagnateur dans l'essai vous contactera régulièrement, soit par téléphone (appel ou SMS) ou par e-mail afin de répondre à vos questions, s'assurer de la compréhension de l'étude, vérifier la tolérance du traitement et son approvisionnement, rappeler la date, le lieu et l'heure du prochain rendez-vous, et évaluer votre observance du traitement par rapport aux rapports sexuels en vous demandant de compléter un questionnaire d'observance via internet.

### **Les questionnaires à compléter et les enquêtes au cours de l'essai**

Avant chaque visite, il vous sera demandé de compléter un questionnaire (via internet). Ces questionnaires sont anonymisés, confidentiels et ne seront pas vus par l'équipe de l'essai sur site. Le questionnaire à l'inclusion et annuel comportera des questions sur votre profil sociodémographique, votre vie sociale et mode de vie, vos éventuelles consommations d'alcool et de substances psycho-actives (drogues), votre sexualité et l'impact de votre participation à l'essai. Le questionnaire à compléter tous les 2 mois sera plus court et portera sur vos pratiques sexuelles au cours du dernier rapport sexuel que vous avez eu avec un homme et sur l'observance du traitement de l'essai.

Il vous sera proposé de participer à une étude socio-comportementale menée chez 30 participants qui a pour objectif de mieux connaître et mieux comprendre le vécu des participants au cours de l'essai. Cette étude comportera 4 entretiens, à l'inclusion, à M2, M12 et M24 qui permettront d'explorer plus en détail les éventuelles transformations de la perception du risque et des pratiques de prévention induites par l'essai.

### **Le calendrier de votre parcours dans l'essai**

Le calendrier de l'essai (ci-dessous), vous précise le détail des visites, des examens réalisés, des questionnaires à remplir à chaque visite.

Pour la réussite de l'essai et pour votre sécurité, il est important de suivre le mieux possible le calendrier des visites. Si vous ne pouvez pas venir à une consultation, pensez à prévenir l'accompagnateur de l'essai pour que vous puissiez trouver ensemble une solution.

Si vous acceptez de participer à cet essai, cela signifie que vous acceptez les contraintes des consultations et examens présentés dans le calendrier. N'hésitez pas à poser au médecin investigateur toutes les questions nécessaires à ce sujet. Si vous le souhaitez, à chaque consultation, il pourra vous donner les informations qui concernent votre suivi dans l'essai.

**Le calendrier de l'essai :**

	4 semaines avant le début du traitement S -4	Attribution par tirage au sort du groupe de traitement	Remise du 1 <sup>er</sup> flacon J0 (jour 0)	1 mois après J0 M1 (mois 1)	1 mois après M1 M2	Tous les 2 mois M4, 6, 8..	Visite annuelles M12, 24, 36, 48	Visite si infection VIH	
Consentement signé	x								
Questionnaire à remplir			x		x	x	x		
Programme d'accompagnement, remise de préservatifs et de gels	x		x	x	x	x	x	x	x
Remise flacon(s) de traitement			x	x	x	x			
Examen clinique	x		x	x	x	x	x	x	x
Dépistage des IST (prélèvements)	x		x	x	x	x	x	x	x
Bilan biologique	x		x	x	x	x	x	x	x
Bandelette urinaire	x		x	x	x	x	x	x	
Sérologie hépatites B et C	x							x	
Sérologie hépatite A			x						
Sérologie de la syphilis			x			Tous les 6 mois	x		
Sérologie VIH	x		x	x	x	x	x	x	x
Biothèques			x	x	x	x	x	x	x
Prélèvement de cheveux						Tous les 4 mois	x		
Nombre total de tubes (quantité de sang)	4 (18 mL)		7(35 mL)	4 (22 mL)	4 (22 mL)	4 à 6 (22 à 27 mL)	7 (37 mL)	6 (34 mL)	

J0 correspond à la remise du premier flacon de Truvada ou Placebo (30 comprimés) selon le groupe du tirage au sort; M1 est une visite qui permet de vérifier la tolérance du traitement ; les infections sexuellement transmissibles sont recherchées à chaque visite, des prélèvements seront effectués systématiquement tous les 6 mois (urine et écouillons au niveau de la gorge, génital et anal) et uniquement si vous présentez des manifestations cliniques au cours des autres visites; un prélèvement de cheveux sera effectué tous les 4 mois pour des dosages des médicaments.

---

**VI. SOUS-ETUDE « ETUDE PHARMACOCINETIQUE DU FTC ET DU TDF AU NIVEAU PLASMATIQUE, SALIVAIRE ET RECTAL »**


---

Cette sous-étude est réalisée, chez 14 participants, avant l'inclusion dans l'essai principal. Une note d'information et un formulaire de consentement spécifique vous seront proposés.

---

**VII. SOUS-ETUDE « ETUDE DU ROLE DES MARQUEURS GENETIQUES SUR LE RISQUE D'INFECTION VIH »**


---

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude du rôle des marqueurs génétiques sur le risque d'infection VIH ».

L'objectif de la sous-étude est de rechercher des marqueurs génétiques qui pourraient être associés à un risque plus élevé de contamination par le VIH et également d'étudier l'influence de certains gènes sur le devenir des antirétroviraux dans l'organisme.

Sachez que vous pouvez refuser d'y participer, tout en participant à l'essai principal.  
Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

#### **En quoi consiste cette sous-étude ?**

Vous aurez un prélèvement sanguin supplémentaire de 7 mL (1 tube) lors de la visite de J0. Cet échantillon de sang sera congelé et conservé dans la biothèque. Cette étude sera réalisée en fin d'essai.

---

### **VIII. SOUS-ETUDE « ETUDE DU TRANSCRIPTOME »**

---

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude du transcriptome ».

L'objectif de cette étude est d'étudier les profils d'expression des gènes afin d'identifier des marqueurs génétiques associés à la protection contre l'infection par le VIH et à la primo-infection.

Sachez que vous pouvez refuser d'y participer, tout en participant à l'essai principal.

Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

#### **En quoi consiste cette sous-étude ?**

Vous aurez un prélèvement sanguin supplémentaire de 3 mL (1 tube) lors de la visite de J0 et si vous êtes contaminé par le VIH, à la visite lors du diagnostic. Cet échantillon de sang sera congelé et conservé dans la biothèque. Cette étude sera réalisée en fin d'essai.

---

### **IX. SOUS-ETUDE « ETUDE SOCIO-COMPORTEMENTALE »**

---

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude socio-comportementale ».

L'objectif de cette étude est de mieux connaître et mieux comprendre le vécu des participants au cours de l'essai. Cette étude sera menée auprès de 30 participants et comportera 4 entretiens, à l'inclusion, à M2, M12 et M24 qui permettront d'explorer plus en détail les éventuelles transformations de la perception du risque et des pratiques de prévention induites par l'essai.

Vous êtes libre de refuser d'y participer, tout en participant à l'essai principal.

Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

#### **En quoi consiste cette sous-étude ?**

Vous serez mis en contact avec les chercheurs en sciences sociales responsables de l'étude et un premier entretien vous sera proposé autour de la date d'inclusion. Les entretiens auront lieu, en dehors des visites de l'essai principal, dans le centre de l'essai dont vous dépendez. La durée des entretiens sera d'environ 2h à l'inclusion et à M24, 1h à M2 et à M12. Les entretiens seront enregistrés afin d'être analysés.

---

### **IX. RISQUES ET BENEFICES**

---

#### **Bénéfices attendus**

Dans le cadre de l'essai, vous bénéficierez

- du dépistage et traitement gratuit de toutes les infections sexuellement transmissibles, et ordonnance de traitement pour votre ou vos partenaires

- de vaccinations gratuites contre l'hépatite A et B en l'absence de séro-protection
- de traitement post exposition de l'infection par le VIH
- d'une prise en charge précoce de l'infection VIH si elle survient
- de la remise de préservatifs et de gels

Vous contribuerez à l'amélioration des connaissances dans le domaine de la prévention de l'infection par le VIH. Vous serez acteur d'une recherche dont les résultats pourront bénéficier à de nombreuses personnes.

## Risques

La plupart des effets indésirables du Truvada® sont modérés et passagers et ne motivent pas l'arrêt du traitement.

Les effets possibles et parfois constatés sont les suivants :

- **Troubles digestifs** (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, inconfort digestif).
- **Troubles neuro-psychiques** : maux de tête, vertiges, insomnie, rêves anormaux, fatigue,
- **Au niveau de la peau**, possibilité d'éruption cutanée, urticaire, troubles de la pigmentation (décoloration possible surtout chez les sujets de race noire : paumes et plantes des pieds).
- Truvada® peut avoir (rarement) un effet sur le **fonctionnement des reins** et diminuer la quantité de phosphate dans le sang, ce qui pourrait provoquer une baisse de la densité osseuse à long terme. Au cours du traitement par ténofovir, le médecin vous prescrira donc régulièrement un bilan sanguin de la fonction rénale.
- **Au niveau biologique**, il peut survenir une chute des globules blancs (neutropénie), des globules rouges (anémie), une augmentation excessive des graisses dans le sang ou triglycérides (hypertriglycéridémie) et/ou du sucre dans le sang (hyperglycémie). On peut également observer des anomalies des tests biologiques du fonctionnement du foie et du pancréas.

## Surveillance

En cours d'essai si, par exemple, vous avez des problèmes de santé et que des traitements sont nécessaires, ou si des effets indésirables le justifient, vous pouvez décider à tout moment avec le médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai d'arrêter le traitement de l'essai. Vous continuerez à être suivi dans l'essai.

En début d'essai il vous sera remis une carte indiquant votre participation à l'essai. En cas d'absence du médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai ou d'impossibilité de le joindre et s'il s'agit d'une urgence et que votre prise en charge médicale nécessite la connaissance du traitement pris : Truvada® ou placebo, le médecin qui vous prendra en charge pourra contacter le numéro de téléphone qui figure sur cette carte.

Tout au long de l'essai, des comités scientifiques surveillent la survenue d'effets indésirables, d'échecs de la stratégie. Ils comprennent des représentants issus de la société civile (associations de lutte contre le sida, associations LGBT, etc...). Ces comités veillent à la sécurité des personnes participantes et au bon déroulement de la recherche. Si nécessaire, par exemple pour des raisons de sécurité, ils peuvent décider de mettre un terme à l'essai.

---

## X. QUE SE PASSERA-T-IL A LA FIN DE L'ESSAI ?

---

Si les résultats sont favorables et démontrent un bénéfice de l'intervention thérapeutique, une nouvelle étude dite « en ouvert » sera proposée aux participants qui le souhaiteraient avec mise à disposition pour tous de Truvada® pendant une période d'au moins un an.

Chaque participant peut faire le point avec le médecin sur son vécu pendant l'essai.

Les résultats globaux de l'essai (résultats pour l'ensemble des participants, jamais nominatifs) sont communiqués après la fin de l'essai aux personnes qui le souhaitent.

---

## XI. QUELS SONT VOS DROITS ?

---

Afin de compléter cette information, nous vous rappelons que vous pouvez :

- prendre le temps de réfléchir avant de décider de participer à cet essai,
- quitter l'essai à tout moment, sans donner de raison, en le disant simplement à l'équipe de l'essai,
- connaître les informations sur votre santé,
- être tenu informé en cas d'événement pouvant avoir des conséquences sur le déroulement de l'essai
- être informé de vos résultats et des résultats globaux de l'essai,
- vérifier et rectifier les données vous concernant,
- vous opposer à la transmission des données vous concernant,
- obtenir des dédommagements en cas de préjudice.

### Les données vous concernant :

Dans le cadre de l'essai auquel l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'essai au regard de l'objectif de la recherche qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à votre mode de vie, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à l'essai, votre profil sociodémographique (pays de naissance, niveau d'étude, situation professionnelle), votre origine ethnique, des données relatives à votre vie sexuelle, seront transmises au Promoteur de l'essai ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger.

Ces données ne seront pas identifiées par votre nom et prénom mais par un numéro et un code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères (Agence du médicament...) ou à d'autres partenaires de l'ANRS.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à l'essai.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.



Pour toute question concernant ces droits, vous pouvez vous adresser au médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai. Si vous le souhaitez, des informations sur l'essai et votre participation seront communiquées à votre médecin traitant.

Cet essai a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes **<nom du CPP>** le **xx/xx/xxxx** et l'autorisation de l'Afssaps le **xx/xx/xxxx**.

Le promoteur de cet essai, l'ANRS a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, auprès de <indiquer le nom de l'assureur et adresse>.

Le Code de la Santé Publique garantit, de plus, une indemnisation aux personnes ayant subi un préjudice du fait de la participation à une recherche.

Nous vous informons que vous serez inscrit (nom et prénom, nom de l'essai et période de participation) par le médecin de l'essai dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du Code de la Santé Publique.

Vous avez la possibilité de vérifier auprès du Ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la Santé Publique.

CONFIDENTIEL

## Information sur le devenir de vos prélèvements biologiques à l'issue de l'essai

Monsieur,

Comme cela vous a été précisé dans la note d'information spécifique à l'essai ANRS IPERGAY auquel il vous a été proposé de participer, il est prévu de réaliser des prélèvements de sang et des prélèvements biologiques pour la recherche d'infections sexuellement transmissibles.

Si les échantillons ne sont pas utilisés en totalité à la fin de cet essai, ils pourront être utilisés pour d'autres recherches scientifiques sur la pathologie VIH et autres infections sexuellement transmissibles, sauf opposition de votre part.

Ces échantillons restants :

- seront conservés à l'EFS (Etablissement Français du Sang – site de Beynost) en charge de sa gestion logistique pour le compte de l'ANRS, et sous la responsabilité scientifique du service commun n°10 de l'Inserm (Hôpital Paul Brousse, Villejuif),
- pourront être cédés, à titre gratuit, dans des conditions garantissant la confidentialité de vos données, et sous certaines conditions, à d'autres équipes de recherche privées ou publiques nationales ou internationales,
- ne pourront en aucun cas servir à l'examen de caractéristiques génétiques sans un consentement écrit de votre part.
- pourraient être mis en relation avec vos données médicales recueillies initialement pour l'essai IPERGAY. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi. Ces droits s'exercent auprès du médecin investigateur qui vous suit dans le cadre de l'essai IPERGAY.

**Vous pouvez librement, et à tout moment, vous opposer à cette utilisation ultérieure à but de recherche en vous adressant au médecin investigateur de l'essai.**

Votre décision sera sans conséquence sur votre participation à l'essai IPERGAY ou votre prise en charge médicale tout au long de l'essai.

- 
- Conformément à la loi aucune rémunération ne peut vous être versée.
  - Les échantillons cédés ne pourront être vendus.
  - Pour la gestion des échantillons, l'EFS utilise un fichier informatique autorisé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Ce fichier contient des données anonymisées permettant d'identifier les échantillons.
-

Version n°x du xx/xx/xxxx ayant reçu l'avis favorable du CPP &lt;nom du CPP&gt; le xx/xx/xxxx

Promoteur : ANRS

Investigateur coordonnateur : Pr Jean-Michel MOLINA

Mr ..... (nom et prénom)

**Je certifie :**

- avoir reçu la note d'information du xx/xx/xxxx,
- avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais sur la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cet essai,
- avoir eu un délai de réflexion suffisant entre l'information et la signature de ce formulaire de consentement.

J'ai compris les contraintes, en particulier les visites régulières à l'hôpital et les prélèvements, et les bénéfices liés à ma participation à cet essai qui durera au maximum 4 années.

J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cet essai à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer le médecin.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment et en accord avec moi, conformément à l'état des connaissances sur l'infection par le VIH.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang et biologiques seront effectués pendant l'essai et conservés de façon anonymisée. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par l'essai.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cet essai soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

J'accepte que les scientifiques impliqués dans cet essai, ainsi que les personnes mandatées par les Autorités de Santé, en France et à l'étranger, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'essai de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

A l'issue de l'essai, je pourrai être informé des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin investigateur de l'essai.

J'ai bien été informé par la note explicative que mes échantillons biologiques pourront être utilisés à l'issue de l'essai pour d'autres recherches sur l'infection VIH et autres infections sexuellement transmissibles, **sauf si je m'y oppose.**

J'autorise la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures

Je m'oppose à la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de l'essai.

J'accepte librement de participer à cet essai dans les conditions précisées dans la note d'information.

J'accepte de participer à la sous-étude <Etude des marqueurs génétiques >

OUI  NON

Signature du participant

J'accepte de participer à la sous-étude <Etude du transcriptome >

OUI  NON

J'accepte de participer à la sous-étude <Etude socio-comportementale >

OUI  NON

Le 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Je soussigné(e), Dr ..... certifie avoir communiqué au participant toute l'information relative à cet essai, avoir répondu à ses questions et recueilli son consentement.

Le 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Signature du médecin

**Ecrire ou coller étiquette fournie par le promoteur**

Nom du service : .....

Adresse et Téléphone :

Version n°x du xx/xx/xxxx ayant reçu l'avis favorable du CPP &lt;nom du CPP&gt; le xx/xx/xxxx

Promoteur : ANRS

Investigateur coordonnateur : Pr Jean-Michel MOLINA

Mr .....(nom et prénom)

**Je certifie :**

- avoir reçu la note d'information du xx/xx/xxxx,
- avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais sur la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cet essai,
- avoir eu un délai de réflexion suffisant entre l'information et la signature de ce formulaire de consentement.

J'ai compris les contraintes, en particulier les visites régulières à l'hôpital et les prélèvements, et les bénéfices liés à ma participation à cet essai qui durera au maximum 4 années.

J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cet essai à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer le médecin.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment et en accord avec moi, conformément à l'état des connaissances sur <préciser la pathologie/situation>.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang et biologiques seront effectués pendant l'essai et conservés de façon anonymisée. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par l'essai.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cet essai soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

J'accepte que les scientifiques impliqués dans cet essai, ainsi que les personnes mandatées par les Autorités de Santé, en France et à l'étranger, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'essai de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

A l'issue de l'essai, je pourrai être informé des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin investigateur de l'essai.

J'ai bien été informé par la note explicative que mes échantillons sanguins pourront être utilisés à l'issue de l'essai pour d'autres recherches sur l'infection VIH et autres infections sexuellement transmissibles, **sauf si je m'y oppose**.

 **J'autorise la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures**
 **Je m'oppose à la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de l'essai.**

**J'accepte librement de participer à cet essai dans les conditions précisées dans la note d'information.**

**J'accepte de participer à la sous-étude <Etude des marqueurs génétiques >**

OUI  NON

Signature du participant

**J'accepte de participer à la sous-étude <Etude du transcriptome>**

OUI  NON

**J'accepte de participer à la sous-étude <Etude socio-comportementale >**

OUI  NON

Le 

--	--	--	--	--	--	--	--

**Je soussigné(e), Dr .....certifie avoir communiqué au participant toute l'information relative à cet essai, avoir répondu à ses questions et recueilli son consentement.**

Le 

--	--	--	--	--	--	--	--

Signature du médecin

**Ecrire ou coller étiquette pré-remplie**

Nom du service : .....

Adresse et téléphone:



## **Note d'information concernant la sous-étude « Etude de pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir au niveau plasmatique, salivaire et rectal »**

Version n° 1.0 du 17/06/2011 ayant reçu l'avis favorable du CPP <nom du CPP> le xx/xx/xxxx

### **Dans le cadre de l'essai ANRS IPERGAY**

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

### **TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE » EN PROPHYLAXIE PRE- EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES EN FRANCE ET AU CANADA**

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude de pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir au niveau plasmatique, salivaire et rectal », l'emtricitabine et le ténofovir étant les 2 molécules qui constituent le Truvada®.

L'objectif de la sous-étude est de mesurer à différents temps (0, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, et 24h) les concentrations des 2 molécules dans le sang, la salive et le tissu rectal, après une prise unique de 2 comprimés de Truvada® et de les comparer. Cette étude étudiera également l'infection des tissus rectaux par le VIH en fonction de la quantité d'antirétroviraux dans ces tissus.

L'étude sera réalisée chez 14 volontaires. Elle durera une journée plus un rendez-vous le lendemain matin. Cette étude sera réalisée avant que vous soyez inclus dans l'essai principal.

Vous êtes libre de refuser de participer à cette sous-étude, tout en participant à l'essai principal.

Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

#### **En quoi consiste cette sous-étude ?**

Si vous acceptez de participer à cette sous-étude, vous vous rendrez dans le centre investigateur entre 8 h et 8h30 du matin. Un dispositif de prélèvement (Cathlon) sera mis en place dans une veine du bras pour pouvoir vous faire des prises de sang sans avoir besoin de vous repiquer. Un premier prélèvement sera effectué avant la prise de médicament (3 mL soit 1 tube). Ensuite vous prendrez les 2 comprimés de Truvada®, et des prélèvements de sang sur le cathlon seront effectués (3 mL) à 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h de la prise des 2 comprimés. Le cathlon sera retiré après le prélèvement à 8h. Vous viendrez le lendemain matin pour le dernier prélèvement de sang à 24h de la prise des 2 comprimés. La quantité totale de sang prélevé au cours de cette étude est de 21 mL.

Un prélèvement salivaire sera fait aux mêmes temps (avant prise des comprimés, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, et 24h de la prise des 2 comprimés). Ce prélèvement consiste à mâcher un coton pendant environ 45 secondes.

Vous aurez une séance de 2 prélèvements rectaux lors d'une anoscopie qui servira également à la recherche de condylomes (« crêtes de coq » causées par le virus HPV). Suite à ces prélèvements, un délai de cicatrisation est nécessaire (environ 2 mois) pendant lequel vous devrez éviter les rapports anaux ou utiliser impérativement un préservatif.

Les prélèvements sanguins, salivaires et un des 2 prélèvements rectaux seront congelés. Ces échantillons sont acheminés à l'établissement français du sang (EFS) de Beynost (France). Chaque échantillon sera étiqueté et numéroté de manière anonymisée (aucun nom n'y figure). L'ensemble des échantillons (de tous les participants) seront ensuite adressés au laboratoire chargé de faire les mesures et d'analyser les résultats de cette sous-étude. Le deuxième prélèvement rectal sera envoyé directement au laboratoire qui étudie l'infection des tissus.

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous faudra respecter vos rendez-vous du matin et acceptez de passer 8 heures dans le centre investigateur. Vous serez indemnisé de façon forfaitaire en compensation des contraintes subies (120 euros).

Un mois après la participation à cette sous-étude, une deuxième visite de pré-inclusion sera réalisée afin de vérifier que les conditions pour participer à l'essai sont toujours remplies.

## Formulaire de consentement de la sous-étude de pharmacocinétique

Version n°x du xx/xx/xxxx ayant reçu l'avis favorable du CPP <nom du CPP> le xx/xx/xxxx

Promoteur : ANRS

Investigateur coordonnateur : Pr Jean-Michel MOLINA

Mr .....(nom et prénom)

**Je certifie :**

- avoir reçu la note d'information concernant la sous-étude de pharmacocinétique du xx/xx/xxxx,
- avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais sur la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cette sous-étude,
- avoir eu un délai de réflexion suffisant entre l'information et la signature de ce formulaire de consentement.

J'ai compris les contraintes liées à ma participation, en particulier le fait de rester 8 heures dans le centre investigateur et de revenir le lendemain pour un dernier prélèvement (sanguin et salivaire), les prélèvements.

J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cette sous-étude à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer le médecin.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang, de salive et de tissu rectal seront effectués pendant la sous-étude et conservés de façon anonymisée. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par la sous-étude.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cet essai soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

J'accepte que les scientifiques impliqués dans cette étude, ainsi que les personnes mandatées par les Autorités de Santé, en France et à l'étranger, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'essai de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

J'ai bien été informé par la note explicative figurant dans la note d'information de l'essai principal que mes échantillons biologiques pourront être utilisés à l'issue de l'essai pour d'autres recherches sur l'infection VIH et autres infections sexuellement transmissibles, **sauf si je m'y oppose.**

**J'autorise la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures**

**Je m'oppose à la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de l'essai.**

**J'accepte librement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information.**

Le

Signature du participant

**Je soussigné(e), Dr.....certifie avoir communiqué au participant toute l'information relative à cette sous-étude, avoir répondu à ses questions et recueilli son consentement.**

Le

Signature du médecin

**Ecrire ou coller étiquette pré-remplie**

Nom du service : .....

Adresse et téléphone:

**EXEMPLAIRE INVESTIGATEUR (une copie est faite pour le promoteur)**

## Formulaire de consentement de la sous-étude de pharmacocinétique

Version n°x du xx/xx/xxxx ayant reçu l'avis favorable du CPP <nom du CPP> le xx/xx/xxxx

Promoteur : ANRS

Investigateur coordonnateur : Pr Jean-Michel MOLINA

Mr ..... (nom et prénom)

**Je certifie :**

- avoir reçu la note d'information concernant la sous-étude de pharmacocinétique du xx/xx/xxxx,
- avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais sur la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cette sous-étude,
- avoir eu un délai de réflexion suffisant entre l'information et la signature de ce formulaire de consentement.

J'ai compris les contraintes liées à ma participation, en particulier le fait de rester 8 heures dans le centre investigateur et de revenir le lendemain pour un dernier prélèvement (sanguin et salivaire), les prélèvements réalisés.

J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cette sous-étude à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer le médecin.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang, de salive et de tissu rectal seront effectués pendant la sous-étude et conservés de façon anonymisée. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par la sous-étude.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cet essai soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

J'accepte que les scientifiques impliqués dans cette étude, ainsi que les personnes mandatées par les Autorités de Santé, en France et à l'étranger, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'essai de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

J'ai bien été informé par la note explicative figurant dans la note d'information de l'essai principal que mes échantillons biologiques pourront être utilisés à l'issue de l'essai pour d'autres recherches sur l'infection VIH et autres infections sexuellement transmissibles, **sauf si je m'y oppose**.

J'autorise la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures

Je m'oppose à la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de l'essai.

**J'accepte librement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information.**

Le

Signature du participant

**Je soussigné(e), Dr ..... certifie avoir communiqué au participant toute l'information relative à cette sous-étude, avoir répondu à ses questions et recueilli son consentement.**

Le

Signature du médecin

**Ecrire ou coller étiquette pré-remplie**

Nom du service, adresse et téléphone :



## ANNEXE E : REFERENTIEL POUR LE COUNCELING DANS L'ESSAI IPERGAY

Jean-Marie Le Gall et Marie Préau

### Les principes de l'accompagnement et du counselling proposé

Les entretiens pré-test sont réalisés par le médecin à chaque visite. Ces entretiens sont appuyés par un guide d'entretien proposant quelques questions ouvertes systématisées et un suivi de réalisation par le médecin pour les différentes étapes (modèle de suivi testé dans le protocole ANRS COMTEST).

En parallèle de cet entretien bref, l'accompagnateur sur site réalise à chaque visite un counselling préventif bref qui lui permet d'explorer la perception des risques, les comportements mis en œuvre ainsi que d'évoquer l'observance.

En plus de ce package « obligatoire », chaque participant se voit proposer de poursuivre une démarche personnelle en participant de un à trois entretiens de type motivationnel dans l'année. L'acceptation, le suivi et l'impact d'une démarche volontaire de soutien par les participants de l'essai nous semble un élément intéressant à valoriser dans l'étude. Il permet de compléter l'analyse d'une intervention de prévention comme cet essai en évitant de penser que les effets de l'intervention sont uniquement dus à la présence ou non d'une molécule active. Les résultats intermédiaires des résultats des études PrEP en Afrique vont d'ailleurs dans ce sens.

Enfin, il sera proposé à chaque participant de participer à des focus group (entretien collectif semi-directif) durant les trois premiers mois de l'essai pour échanger sur l'observance au traitement et le vécu de la participation à l'essai.

### Modalités des différents types d'entretien de counselling

#### 1. Entretien pré-test réalisé par le médecin à chaque consultation du protocole

Activité	Méthode	Temps (minutes)
Introduction Prise de contact		1
Evaluation des risques pris	Durant les (x) mois qui vient de s'écouler, comment estimez-vous vos prises des risques lors d'une ou plusieurs relations sexuelles ?	2
Evaluation de l'observance Perception des liens entre observance et prises de risque	Quelles difficultés avez vous rencontrées dans la prise de votre comprimé ? Comment pensez-vous avoir suivi le schéma de prescription de vos comprimés, à chaque fois que c'était nécessaire ?	3
Echange médical autour de l'observance	Quelles sont vos questions par rapport à la prise des comprimés ?	2
Anticipation et plan de prévention	Comment anticipez vous le résultat des tests pour les IST et pour le VIH ? Comment vous envisagez les choses pour les jours à venir par rapport à tout cela ?	4

## 2. Entretien post-test réalisé par téléphone par l'accompagnateur du site

Pour les volontaires dont les examens complémentaires ne montrent aucun signe d'infection ni par le VIH, ni par des IST, il n'est pas prévu de remise de résultat sur le site. Nous pensons utile que ce résultat négatif soit accompagné par un entretien téléphonique (de type entretien post test allégé) pour s'assurer de la compréhension de la portée du résultat, notamment sur les fenêtres sérologiques.

Si un des examens complémentaires révèle une anomalie, le volontaire se voit proposer par l'accompagnateur un rendez-vous avec un médecin qui dans ce cas assure la remise des résultats et réalise un entretien post test de visu.

Activité	Méthode	Temps
Remise du résultat	Discussion	1
Information sur la signification du résultat	Discussion	1
Question ouverte sur le ressenti du résultat	Comment vivez-vous ce résultat ?	2
Question ouverte sur l'impact du résultat quant aux comportements à venir	Vu votre résultat, comment vous envisagez les choses lors de vos prochaines relations sexuelles ? Avec qui êtes vous susceptible de parler de ce résultat ?	3

## 3. Entretien préventif bref réalisé à chaque visite sur le site par l'accompagnateur

Lors de l'accueil des volontaires, l'accompagnateur prend le temps d'un entretien dont l'objectif est de laisser la place à l'expression des vécus des volontaires de l'essai dans un cadre non médical. A titre d'exemple cet entretien pourra suivre la trame suivante :

Activité		Temps
Introduction Prise de contact	Discussion	1
Evaluation des risques (exposition au risque selon les moyens de protection)	Discussion	2
Autoévaluation des prises de risque (perception d'exposition au risque selon les moyens de protection)	Discussion	3
Exploration des stratégies mise en œuvre (intentionnalité-action)	Discussion	4
Auto identification des barrières et des difficultés	Discussion	2
Plan de prévention (intentionnalité-motivation)	Discussion	3

## 4. Entretien volontaire de type motivationnel réalisé par les intervenants hors site

L'entretien motivationnel est une méthode semi directive, centrée sur la personne qui permet de faire émerger ses résistances et d'orienter la personne vers une augmentation de sa motivation à agir et à changer [1]. Le vecteur central réside dans la conviction (l'importance d'adopter des comportements plus sécuritaires) et la confiance (degré de confiance en ses propres capacités d'adopter des comportements sécuritaires) que l'on accorde au changement et c'est la motivation qui en serait le moteur. Il s'agit d'une méthode ou d'une approche de communication, qui permet de faire émerger et de résoudre, chez la personne, une ambivalence, entre le statut quo et l'actualisation du changement, permettant de faciliter la modification de son comportement. Ce type d'intervention porte un regard nouveau sur

une intervention souvent traditionnelle où le réflexe correcteur et l'élaboration de conseil à appliquer, priment sur toutes les autres manières d'intervenir.

Ainsi, le postulat de base stipule qu'il n'est pas toujours évident pour une personne de changer son comportement. En effet, la difficulté réside dans le fait que la personne qui entre dans le protocole PrEP n'est pas réceptive à un discours qui semble moraliser ou juger ses comportements. Cette réalité prend d'ailleurs une plus grande ampleur auprès d'une population pour qui la sexualité a pu être vécue de manière répressive. De plus, la personne ne réalise peut-être pas la nécessité de changer ses pratiques. L'entretien motivationnel devrait donc permettre l'émergence d'un discours dissonant qui peut apparaître chez une personne. Ainsi, pour que le processus de changement puisse opérer, la personne comme l'intervenant doit travailler sur la motivation.

Le changement est défini comme le résultat de la modification d'un comportement. Prochaska et Di Clément [2] se sont intéressés aux processus en lien avec l'intention de changement. Ils ont décrit 5 phases :

- Pré-intention de changement
- Intention de changement
- Préparation à l'action
- Action
- Maintien du changement

L'intérêt sera d'amener la personne, a minima, à l'intention de changement, défini par les auteurs.

- Pour la personne : sa motivation au changement dépend de son désir, de sa volonté de changer, de sa capacité à effectuer ce changement. La personne doit réaliser qu'il existe une divergence entre sa situation actuelle (statu quo) et ce vers quoi elle aimerait tendre. Cet état de tension a été nommé par Festinger comme un état de dissonance cognitive [3]. Ce dernier la définit comme « un état de tension désagréable dû à la présence simultanée de deux cognitions (idée, opinion, comportement) psychologiquement inconsistantes ». L'individu est en position d'inconfort lorsque ses pensées sont contradictoires avec ses actes et donc va avoir tendance à réduire cette contradiction. La personne doit également travailler sur la confiance en sa capacité de changer, afin de modifier ses actes et non seulement sa façon de penser.

- Pour l'intervenant, l'objectif consiste à identifier et à explorer l'importance accordée, la capacité à opérer un changement chez la personne et par la suite de favoriser une évolution du comportement grâce à sa compétence dans la gestion de l'entretien. Plusieurs techniques d'entretien permettent de favoriser un climat de confiance : C. Rogers décrit des attitudes nécessaires mais non suffisantes permettant d'optimiser le bon déroulement d'une relation d'aide : l'écoute active, l'acceptation inconditionnelle de l'autre, l'absence de jugement, l'empathie [4]. C'est grâce à ces conditions que la perspective de changement pourra être entrevue. Si l'intervenant identifie chez la personne un désir de changement, il devra également renforcer l'estime de la personne, dans l'intention d'une modification des actes et non du système de penser, par le biais de la congruence. Le respect des attitudes de Porter [5] est également un outil pour l'entretien. L'attitude de compréhension qui se manifeste, entre autres, par la reformulation ou par le reflet de sentiment, permettra de favoriser le climat de confiance.

Pour résumer, les principes de base de l'approche de l'entretien motivationnel sont les suivants (Miller & Rollnick, 2006) : exprimer de l'empathie, développer sur les divergences, les doutes donc augmenter l'ambivalence de la personne, éviter l'argumentation, jongler avec la résistance, Renforcer le sentiment d'efficacité personnelle, le vecteur central réside dans la conviction (l'importance d'adopter des comportements plus sécuritaires) et la confiance (degré de confiance en ses propres capacités d'adopter des comportements sécuritaires) que l'on accorde au changement et c'est la motivation qui en serait le moteur.

L'entretien motivationnel a pour objectif de développer les divergences pour augmenter la perception de l'importance de changer, d'aider la personne à explorer et résoudre son ambivalence.

Référence :

1. Miller, W.R. Rollnick, S (2006). *L'entretien motivationnel- aider la personne à engager le changement*. Paris. Interéditions-Dunod.
2. Prochaska, J.O. and C.C. Di Clemente, *The Transtheoretical Approach: Crossing Traditional Boundaries of Therapy*. Vol. 111. 1984, Homewood: Down Jones Irwin.
3. Festinger, L., *A Theory of Cognitive Dissonance*. 1957, Stanford: Stanford University Press.
4. Rogers, C., *Le développement de la personne*. 1967, Paris: Dunod.
5. Porter, G.H., *An introduction to therapeutic counseling*. 1950, Boston: Houghton Mifflin.

#### 5. Focus group "observance"

Ces focus groups visent deux objectifs:

- Un objectif opérationnel d'accompagnement des volontaires entrant dans l'essai sous une forme de partage d'expérience, de confrontation des difficultés et des solutions pour suivre le protocole.
- un objectif de recueil de données (enregistrement et analyse des échanges) qui viendront compléter les entretiens individuels de la partie qualitative de l'essai.

Ces entretiens seront conduits en petit groupe (maximum dix personnes) sous une forme semi-directive avec une grille d'animation. L'animation sera confiée à des intervenants communautaires formés et encadrés.

**Parcours d'un volontaire dans l'essai IPERGAY :**

<b>Etapes / Lieux</b>	<b>Calendrier</b>	<b>Interventions biomédicales</b>	<b>Interventions communautaires</b>	<b>Recueil de données</b>
Recrutement / lieux de sociabilité, Consultation dépistage et IST		Information, entretien	Contacts, Entretien	Nombre de contact, matériel distribué
Pré-inclusion Consentement / Sites		Consultation Dépistage IST VIH Bilan	Counselling préventif	Nombre de contact, matériel distribué CRF
Inclusion / Sites	<b>J0</b>	Consultation, prescription	Counselling préventif	Questionnaire comportemental détaillé + CRF
			Proposition entretien motivationnel (EM) (1)	Etude qualitative socio comportementale uniquement pour 60 volontaires Participation EM O/N, Mois, Nombre de participation, questionnaire satisfaction
Sites ou lieux associatifs			Focus groupe observance (1)	Enregistrement Recueil participation (O/N), nombre de participation
	<b>M1</b>	Consultation, dépistage IST, VIH	Counselling préventif	Questionnaire comportemental bref + CRF
			Proposition entretien motivationnel (2)	
			Focus groupe observance (2)	
	<b>M2</b>	Consultation, dépistage IST, VIH	Entretien pré test	Questionnaire comportemental bref + CRF
			Focus groupe observance (3)	
	<b>[M2+15j - M4-15j]</b>		Contact téléphonique accompagnateur	Questionnaire module Observance
	<b>M4</b>	Consultation, dépistage IST, VIH	Counselling préventif Entretien pré test	Questionnaire comportemental bref + CRF
	<b>[M4+15j - M5-15j]</b>		Contact téléphonique accompagnateur	Questionnaire module Observance
	<b>M6</b>	Consultation, dépistage IST, VIH	Counselling préventif Entretien pré test	Questionnaire comportemental bref + CRF
	<b>....</b>		Proposition entretien motivationnel (3)	

## ANNEXE F : ETUDE SOCIO-COMPORTEMENTALE

### GRILLES THEMATIQUES DES ENTRETIENS QUALITATIFS - DEROULEMENT DES INCLUSIONS

- **Grilles thématiques des entretiens qualitatifs**

#### Entretien à l'inclusion

##### Biographie

- Données socio-démographiques (âge, lieu de résidence, activité professionnelle)
- Information sur la trajectoire de vie : ruptures, déménagements, perception de soi dans son milieu social

##### Biographie sexuelle

- Découverte de la sexualité
- Découverte de l'homosexualité
- Coming out de l'orientation sexuelle
- Premières relations
- Fréquence de la sexualité
- Répertoire des pratiques
- Type de partenaires : réseaux sexuels, lieux de rencontre
- Réseaux de sociabilités fréquentés

##### Perception de la prévention et du risque

- Connaissance de la prévention
- Perception des pratiques/situations à risque
- Types d'usage du préservatif et négociation avec le/les partenaires
- Pratiques de réduction des risques : perception et mise en œuvre éventuelle

##### Perception de l'essai

- Connaissance des enjeux de la Prep
- Anticipation d'éventuels effets pour soi/pour la communauté
- Inquiétudes et espoirs

#### Entretien M2 et M12

##### Perception de soi dans l'essai :

- Confort et inconfort ressenti dans l'accompagnement
- Acceptabilité de la PrEP
- Avec qui le répondant en a-t-il parlé ?
- Comment sa participation à l'essai est-elle perçue par l'entourage ? Par lui ?

##### Biographie sexuelle depuis l'inclusion

- Nombre et type de partenaires
- Modification éventuelle du réseau sexuel ? Du répertoire de pratiques ? Des modes de rencontre ?
- Comportements de prévention/RdR mis en œuvre

##### Prep et comportements sexuels

- Perception des effets sur ses propres pratiques sexuelles
- Modification éventuelle du recours au préservatif
- Modification éventuelle du recours à la RdR

### Perception de la prévention et du risque

- Modification de la connaissance de la prévention
- Modification de la perception des pratiques/situations à risque
- Usage de produits psychoactifs
- Effets perçus du counselling

### Entretien M24

#### Perception de soi dans l'essai :

- Confort et inconfort ressenti dans l'accompagnement
- Acceptabilité de la Prep
- Avec qui le répondant en a-t-il parlé ?
- Comment sa participation à l'essai est-elle perçue par l'entourage ? Par lui ?

#### Biographie sexuelle depuis l'inclusion

- Nombre et type de partenaires
- Modification éventuelle du réseau sexuel ? Du répertoire de pratiques ? Des modes de rencontre ?
- Comportements de prévention/RdR mis en oeuvre

#### Prep et comportements sexuels

- Perception des effets sur ses propres pratiques sexuelles
- Modification éventuelle du recours au préservatif
- Modification éventuelle du recours à la RdR

#### Perception de la prévention et du risque

- Modification de la connaissance de la prévention
- Modification de la perception des pratiques/situations à risque
- Usage de produits psychoactifs
- Effets perçus du counselling

#### Bilan général de la participation à l'essai

- **Déroulé des inclusions pour les entretiens qualitatifs**

L'inclusion dans le volet qualitatif est prévue selon le schéma suivant :

Période d'inclusion	Première période (3 mois)	Seconde période (3 mois)	Troisième période (3 mois)	Quatrième période (3 mois)	<b>Total</b>
Nombre de répondants (Paris)	8	8	8	8	<b>32</b>
Nombre de répondants (Lyon)	2	2	2	2	<b>8</b>
Nombre de répondants (Montréal)	5	5	5	5	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>60</b>

Les périodes d'inclusion ont lieu tous les 6 mois, pour une durée de 3 mois. La proposition est alors faite systématiquement aux nouvelles personnes entrant dans l'essai de participer au volet qualitatif de la recherche.

Le tableau ci-dessus présente le nombre de personnes à recruter selon les villes et les périodes d'inclusion.



**ANNEXE G: DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE DES IST AU COURS DE L'ESSAI**

(Réf.42)

L'évaluation de l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) et de leur réponse au traitement fait partie des objectifs secondaires de l'étude.

Elle implique un examen clinique et un dépistage systématique à la recherche de diverses IST par l'investigateur lors des consultations protocolaires et la notification de toutes les IST survenues entre les visites (en documentant si possible diagnostic et traitement).

**A) La surveillance systématique est consignée dans le tableau de la page suivante**

CONFIDENTIEL

<b>S-4</b>	<b>J0</b>	<b>M1</b>	<b>M2, et à chaque visite...</b>	<b>M6, et tous les 6 mois</b>
<p><b>Antécédents IST</b></p> <p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>	<p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>	<p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>	<p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>	<p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>
<p>Prélèvements selon les symptômes (IST)</p>	<p><b>Dépistage systématique des IST :</b> -Prélèvements sur écouvillon buccal et anal (PCR Gonocoque-Chlamydia, HPV) -Prélèvement génital (PCR HPV) -Recueil premier jet urine (PCR Gonocoque-Chlamydia)</p>	<p>Prélèvements selon les symptômes (IST)</p>	<p>Prélèvements selon les symptômes (IST)</p>	<p><b>Dépistage systématique des IST :</b> -Prélèvements sur écouvillon buccal et anal (PCR Gonocoque-Chlamydia, HPV) -Prélèvement génital (PCR HPV) -Recueil premier jet urine (PCR Gonocoque-Chlamydia)</p>
<p><b>Sérologies</b> -Hépatite B : Ag Hbs, Ac anti Hbc et Ac anti Hbs -Hépatite C: anti VHC (avec PCR VHC si sérologie positive)</p>	<p><b>Si Ag Hbs, Ac anti Hbc et anti Hbs négatifs</b> (bilan S-4) : 1<sup>ère</sup> injection de vaccin VHB</p> <p><b>Sérologies</b> -Syphilis -Hépatite A : IgG</p>	<p><b>Si Ag Hbs, Ac anti Hbc et anti Hbs négatifs</b> (bilan S-4) : 2<sup>ème</sup> injection de vaccin VHB</p> <p><b>Si IgG VHA négatifs</b> (bilan J0) : 1<sup>ère</sup> injection vaccin VHA</p>		<p><b>M6</b> : 3<sup>ème</sup> injection de vaccin VHB (si Ag Hbs, Ac anti Hbc et Ac anti Hbs négatifs à S-4) : et 2<sup>ème</sup> injection de vaccin VHA (si IgG VHA négatifs à J0)</p> <p><b>M12</b> : contrôle vaccination VHB et VHA avec dosage des Ac anti Hbs, et des Ac anti-VHA</p> <p><b>Sérologie</b> Syphilis</p>
	<b>Sérothèque</b>	<b>Sérothèque</b>	<b>Sérothèque</b>	<b>Sérothèque</b>

**En cas de refus de vaccination contre le VHB ou le VHA à J0, celle-ci pourra être réalisée plus tard dans le protocole avec le même schéma d'injections.** Par ailleurs, en cas d'élévation des ALAT en cours d'essai, et selon le contexte, une sérologie du VHC (sérologie et PCR), VHB (Ag Hbs) ou VHA (IgM et IgG) sera réalisée.

**\* Dépistage systématique des IST:**

Un même écouvillon permet de détecter par PCR plusieurs agents infectieux et 3 écouvillons seront réalisés.

Cette recherche sera effectuée systématiquement **tous les 6 mois** et les résultats remis au volontaire pour la syphilis, les infections à chlamydia et gonocoque.

- PCR Urine : recueillir le premier jet d'urine dans un pot à ECBU, conserver à 4° (chlamydia, gonocoque)
- PCR Gorge : prélever en grattant les piliers postérieurs avec un bactopick, dont on casse l'embout dans un milieu de transport pour virus conservé à 4° (chlamydia, gonocoque, HPV) - Faire 2 prélèvements (2 bactopicks)
- PCR anale: prélever avec un bactopick introduit dans l'anus et tourné 2 ou 3 fois, dont on casse l'embout dans un milieu de transport pour virus conservé à 4° (chlamydia, gonocoque, HPV) - Faire 2 prélèvements (2 bactopicks)
- PCR génitale : écouvillonnage fourreau, gland, SBP, scrotum avec le bactopick cassé dans un milieu de transport virus conservé à 4° (HPV)

Sérologie de la syphilis : 1 tube sec test TPHA et VDRL (ou RPR) en utilisant le même test pour le même patient tout au long du protocole.

**B) Prise en charge des IST Symptomatiques****1- Urétrite avec écoulement :**

**Prélèvement :** écouvillonnage de l'écoulement

Ensemencement d'une gélose au sang (Columbia) et d'une gélose VCAT si cela est possible sur le site

Les géloses seront conservées la nuit dans une étuve à 37°, dans des jarres plastiques, enrichie en CO2 pour les boîtes VCAT et anaérobies pour la gélose Columbia.

Premier jet d'urine pour PCR *Chlamydia* + gonocoque conservé à 4°

**Traitement :**

Ceftriaxone 500 mg IM (ou cefixime 400 mg en dose unique en alternative)

Azithromycine 1g en 1 prise per os

Ordonnance pour le partenaire

**2- Urétrite sans écoulement (dysurie, brûlures)**

**Prélèvement :** recueil du 1<sup>er</sup> jet d'urine pour PCR gonocoque-*chlamydia*, conservé à 4°

**Traitement :** Azithromycine 1g en 1 prise per os

**3- Ulcération génitale (verge, anus, scrotum)**

Toute ulcération génitale doit faire l'objet d'un prélèvement. La seule exception peut être une récurrence herpétique typique (vésicules) déjà virologiquement documentée.

Aucun examen direct, notamment le fond noir, ne peut être envisagé dans le cadre des consultations protocolaires.

**Les prélèvements** bactériologiques doivent être faits selon le schéma suivant :

- a) Prélèvement au bactopick sur l'ulcération pour milieu transport ( PCR : **Chlamydia + herpès**)
- b) Ponction des ganglions, si fluctuation pour ensemencement milieu transport Chlamydia (**Nicolas Favre**)
- c) Premier jet d'urine pour PCR Gonocoque et Chlamydia systématique.
- d) Bilan sanguin : TPHA + VDRL

**Traitement :** Extencilline : une injection de 2,4 MU, IM, systématique  
 Valaciclovir 500 mgx2/j 5 jours si récurrence HSV  
 1000 mgx2/j 10 jours si primo infection  
 Doxycycline 100 mgx2/j pendant 21 jours si suspicion de Nicolas Favre

#### **4- Condylomes**

C'est un diagnostic clinique.

**Prélèvement HPV** par PCR dans le but de savoir si ce sont des HPV oncogènes avec un Bactopick cassé dans un milieu de transport virus et conservé à 4°

**Traitement :** dépend du nombre de lésions et de leur topographie  
 Si peu de lésions : cryothérapie possible  
 Si lésions nombreuses : ordonnance d'Imiquimod (Aldara®) ou de Condyline®  
 Si lésions périanales : adresser en proctologie pour vérifier l'existence ou non de lésions intracanalaires à traiter

Adresser ces sujets en CS spécialisée pour le suivi

#### **5- Ano-rectite (écoulement anal, douleur à la défécation ou lors des rapports anaux)**

**Prélèvement** avec un Bactopick au niveau de l'anus et du rectum pour PCR Chlamydia, gonocoque et Herpes (sur un même milieu de transport, conservé à 4°)

Sérologie : TPHA- VDRL

**Traitement :** Ceftriaxone 500 mg IM  
 Doxycycline 200 mg /j per os pendant 21 jours  
 Valaciclovir 100 mgx2/j 10 jours pour primo infection HSV

#### **6- Eruption cutanée**

Eruption cutanée ou muqueuse évoquant une syphilis

**Diagnostic :** Sérologie TPHA, VDRL

Déclaration Invs

**Traitement :** Extencilline® 2,4M unités sauf allergie à la pénicilline  
 Doxycycline 100 mg x2/jour 15 jours si allergie à la pénicilline

**Si doute diagnostic on attend les résultats de la sérologie**

**En cas de syphilis latente, détectée uniquement sur la sérologie :**

- une seule injection d'Extencilline® si l'infection est précoce (test négatif il y a moins d'un an
- 3 injections à une semaine d'intervalle dans le cas contraire.

#### **7- Adénopathies inguinales**

- Lymphogranulomatose vénérienne (Nicolas Favre) ganglions inguinaux unilatéraux et sensibles (rechercher une anorectite) : ponction du ganglion à la recherche de chlamydia et traitement par Doxycycline 100 mgx2/j pendant 21 jours

- Herpes génital : Valaciclovir 500 mgx2/j 5 jours si récurrence HSV  
1000 mgx2/j 10 jours si primo infection

- Syphilis : Extencilline® 2,4M unités sauf allergie à la pénicilline

- Chancre mou (H. Ducreyi) : ulcération anale douloureuse avec ganglion inguinal suppuré : Azithromycine 1 g dose unique ou Ceftriaxone 500 mg IM

#### **Suivi après traitement des IST :**

- Donner une ordonnance de traitement pour les partenaires
- Une PCR de contrôle peut être envisagée pour le suivi des infections à chlamydia et gonocoque au moins 1 mois après le traitement, soit en pratique lors de la visite suivante
- Pour la syphilis, la surveillance sérologique est effectuée à 6 et 12 mois et on souhaite documenter une diminution par 4 du titre des anticorps non tréponémiques.

#### **Schémas de vaccination contre les virus des hépatites**

Hépatite A : deux injections à 6 mois ou 12 mois d'intervalle

Hépatite B : 3 injections à 0, 1 et 6 mois

**ANNEXE H : CONDUITE A TENIR EN CAS D'ACCIDENT D'EXPOSITION AU VIH**

Ne pas poursuivre le Truvada seul, qui est peut-être un Placebo.

**Prophylaxie POST exposition** dans les conditions habituelles pour la délivrance du traitement initial puis consultation avec l'accompagnateur de l'essai dans les 3 jours.

Trithérapie 28 jours avec l'association      Combivir : 1 matin et soir  
Kaletra : 2 matin et soir

Interruption de la PrEP pendant cette période de traitement

Reprise de la prophylaxie pré exposition dès la fin du traitement.

Contrôle virologique (charge virale) 2 semaines après l'arrêt du traitement et par test sérologique 6 semaines après l'arrêt du traitement.

CONFIDENTIEL

**ANNEXE I : MESURE DES CONCENTRATIONS CAPILLAIRES****Mesure des concentrations capillaires dans l'essai IPERGAY : rationnel et procédure**  
(Gilles Peytavin)**Rationnel**

Compte tenu d'une part des variabilités intra- et inter-individuelles des pharmacocinétiques plasmatique (absorption intestinale), intracellulaire et tissulaire du ténofovir et d'autre part de l'option « intermittente » du schéma d'administration choisi dans l'essai iPergay, la mesure de ténofovir dans les cheveux se positionne comme un nouveau marqueur d'observance non invasif, d'accès plus facile et surtout plus prédictif de sous-dosages éventuels.

Si l'échelon plasmatique renseigne sur un passé proche des événements thérapeutiques et pharmacocinétiques, les cheveux sont plus informatifs des événements plus anciens et reflètent une exposition chronique (accumulation). L'analyse des cheveux est une technique éprouvée pour évaluer l'exposition d'un individu à des xénobiotiques : stupéfiants, médicaments et polluants. En ce qui concerne les médicaments, après extraction sélective, les dosages sont effectués par chromatographie en phase liquide couplée à une détection adaptée. La principale indication concerne la surveillance thérapeutique en complément des dosages sanguins ou lorsque ceux-ci n'ont pas été pratiqués. Elle peut également servir à la mise en évidence d'une exposition médicamenteuse inavouée ou illicite, voire à des fins criminelles. Enfin elle constitue un outil très utile de diagnostic clinique, en particulier en cas d'investigation biologique tardive.

La première application en matière d'analyse des cheveux est ancienne puisque, dès 1836, Marsh développe une méthode permettant de doser l'arsenic dans les cheveux. Dès cette époque, on constate que les phanères sont susceptibles de concentrer l'arsenic. Plus récemment, à partir des années soixante, différentes études ont été menées sur l'exposition aux métaux lourds et leur détermination dans les cheveux. L'analyse des substances organiques fixées dans le cheveu après exposition à des xénobiotiques apparaît au début des années 80 et est rendue possible par le développement de nouvelles méthodes analytiques très sensibles et très spécifiques comme la radio-immunologie (RIA) ou la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), et plus récemment la chromatographie en phase liquide couplée à la mesure par barrette de diodes (HPLC-DAD) ou à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) [Goullé JP et coll, 1997]

La majorité des travaux publiés à ce jour concernent la médecine légale. Pour ce qui est des applications au domaine médical, bien que le champ d'investigation soit immense, les études sont moins nombreuses.

L'intérêt de l'analyse des cheveux réside dans le fait qu'elle permet de mesurer une exposition à des xénobiotiques sur une longue durée, au contraire des mesures dans des milieux classiques : sang et urines. Cette fenêtre de détection est d'autant plus importante que les cheveux sont longs. En effet, la croissance au niveau du bulbe étant voisine de 0,3 à 0,4 mm par jour, chaque segment de 1,0 cm représente sensiblement la mémoire mensuelle d'une exposition. Cette particularité présente un intérêt majeur en pratique médicale car le cheveu peut constituer la seule mémoire biologique à notre disposition permettant de dater une exposition à une ou plusieurs substances. Par ailleurs, le prélèvement n'est pas traumatique et sa conservation est illimitée comme le montre l'analyse d'échantillons provenant de momies précolombiennes dans lesquels on retrouve encore la cocaïne et son métabolite, la benzoylecgonine.

Ce phanère comporte une trame protéique importante, fabriquée à partir des protéines puisées dans la microcirculation capillaire. Ces protéines assurent également une fonction de transport des médicaments, des stupéfiants ou des polluants, dont l'exposition régulière entraîne une accumulation dans la trame protéique des cheveux. En fait, l'incorporation des xénobiotiques dans les phanères est beaucoup plus complexe puisqu'elle

fait intervenir d'autres mécanismes parmi lesquels il faut citer l'incorporation de nombreuses substances à partir de la sueur et du sébum. L'incorporation des médicaments dans les cheveux a fait l'objet de divers travaux qui montrent que l'affinité des différentes molécules pour la mélanine, leur lipophilie, ainsi que leur perméabilité membranaire jouent un rôle important. En ce qui concerne les médicaments, l'incorporation des principes actifs est variable en fonction des caractéristiques physicochimiques des molécules (lipophilie, pH), mais les cheveux montrent en règle générale des concentrations supérieures à celles rencontrées dans le sang.

Les cheveux sont généralement prélevés au sommet et à l'arrière du crâne, au niveau du vertex postérieur. Une mèche d'environ 60 à 100 cheveux (diamètre d'un crayon) est largement suffisante. Après orientation racine-extrémité par un élastique (fixé à 1 cm de la racine avant la coupe, ce qui facilite cette opération), la mèche est prélevée le plus près du cuir chevelu et coupée avec des ciseaux. Les bulbes n'étant pas nécessaires, il n'y a pas lieu d'arracher les cheveux. La conservation s'effectue en tube sec ou dans une enveloppe, à température ambiante. Les cheveux sont ensuite soit broyés sous forme d'une poudre dans un broyeur à boulet, soit coupés en segments courts de 1 à 2 mm. Ils sont alors soumis à une hydrolyse alcaline, acide ou enzymatique ou à une simple incubation méthanolique.

En ce qui concerne la pratique médicale, l'analyse des cheveux s'avère extrêmement intéressante pour contrôler la bonne observance thérapeutique au long cours. Cette approche est particulièrement utile chez les malades pour lesquels l'interrogatoire s'avère difficile, voire impossible. Dans la surveillance thérapeutique, elle apporte des informations pertinentes, par la confirmation d'une erreur de prescription ou de délivrance, lorsque des troubles cliniques sont constatés chez un malade traité, quand des dosages sanguins n'ont pas été réalisés. La majorité des études montre d'ailleurs qu'il existe une corrélation de groupe entre la dose quotidienne et la concentration dans les cheveux [Kintz P, 1995, Tracqui A et coll, 1992, Matsuno H et coll, 1990 ; Sato H et coll, 1993 ; Goullé JP et coll, 1997 ; Mizuno A et coll, 1994 ; Uematsu T et coll, 1994 ; Deveaux M et coll, 1997].

Dans le domaine de l'infection par le VIH, plusieurs travaux confirment l'intérêt des analyses capillaires pour apprécier les difficultés d'observance, les sous-dosages et corrélent l'exposition plasmatique à la réponse virologique. Les premiers ont été conduits avec un inhibiteur de la protéase du VIH (indinavir), à demi-vie courte et faible barrière génétique [Bernard L et coll, 1998 ; Servais J et coll, 2001 ; Bernard L et coll, 2002 ; Duval X et coll ; 2007] puis étendus à d'autres antirétroviraux comme éfavirenz ou lopinavir [Huang Y et coll, 2008 ; Gandhi M et coll, 2009]. Dans tous les cas, les concentrations capillaires des antirétroviraux mesurés étaient prédictives de la réponse virologique.

Dans les essais de prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH, la mesure des concentrations capillaires de ténofovir (4 à 6 semaines après les premières prises) a prouvé son intérêt à plusieurs reprises dans :

- 1- La corrélation à la dose de TDF reçue
- 2- La corrélation au décompte des comprimés retournés à la Pharmacie
- 3- La corrélation à l'exposition plasmatique de TFV
- 4- La corrélation à l'observance du TDF avec de meilleures sensibilité (98%) et spécificité (98%) que les concentrations intracellulaire et plasmatique [Liu A et coll, 2010 et 2011]

Par ailleurs, dans l'essai iPrEx, les conclusions de l'analyse d'observance semblent plutôt prudentes quant à l'utilisation d'indicateurs auto-déclaratifs d'observance élevée pour privilégier des marqueurs indépendants de faible observance [Amico R et coll, 2011].

De plus, il est possible que de fortes concentrations capillaires de ténofovir puissent être corrélées à une éventuelle détérioration de la fonction tubulaire rénale pouvant survenir à l'occasion d'une surexposition plasmatique de ténofovir.

Aujourd'hui la mesure des xénobiotiques dans les cheveux est une méthode reconnue. Pour la première fois une technique initialement utilisée pour les stupéfiants à des fins médico-légales est étendue au domaine médical et à d'autres molécules. Cette analyse, qui apporte des informations qualitatives et quantitatives, s'avère le complément idéal des mesures dans le sang et les urines.

En conclusion, le cheveu présente la propriété unique d'être un calendrier historique de la consommation des xénobiotiques et associé à des progrès analytiques considérables,



peut contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients et à l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques comme la PreP.

### Références bibliographiques :

Goullé JP, Kintz P. Le cheveu : un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Annales de Biologie Clinique*. 1997, 55 : 5, 435-42.

Kintz P, Marescaux C, Mangin P. Testing human hair for carbamazepine in epileptic patients : is hair investigation suitable for drug monitoring. *Hum Exp Toxicol* 1995 ; 14 : 812-5.

Tracqui A, Kressig P, Kintz P, Pouliquen A, Mangin P. Determination of amitriptyline in the hair of psychiatric patients. *Hum Exp Toxicol* 1992 ; 11 : 363-7.

Matsuno H, Uematsu T, Nakashima M. The measurement of haloperidol and reduced haloperidol in hair as an index of dosage history. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29 : 187-94.

Sato H, Uematsu T, Yamada K, Nakashima M. Chlorpromazine in human scalp hair as an index of dosage history : comparison with simultaneously by measured haloperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ; 44 : 439-44.

Goullé JP, Noyon J, Bietry F, Patricot B, Roumajon A, Bouige D. Hair opiates during pain treatment. *Forensic Sci Int* 1997 ; 84 : 137-44.

Mizuno A, Uematsu T, Nakashima M. Simultaneous determination of ofloxacin, norfloxacin and ciprofloxacin in human hair by high-performance liquid chromatography and fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994 ; 653 : 187-93.

Uematsu T, Kondo K, Yano S, Yamaguchi T, Umemura K, Nakashima M. Measurement of temafloxacin in human scalp hair as an index of drug exposure. *J Pharm Sci* 1994 ; 83 : 42-5.

Deveaux M, Mornay E, Revuelta E, Gosset D. Immunoassay of digoxin in hair. *Forensic Sci Int* 1997 ; 84 : 219-23.

Bernard L, Peytavin G, Vuagnat A, de Truchis P, Perronne C. Indinavir concentrations in hair from patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1757-8.

Servais J, Peytavin G, Arendt V, Staub T, Schneider F, Hemmer R, Burtonboy G, Schmit JC. Indinavir hair concentration in highly active antiretroviral therapy-treated patients: association with viral load and drug resistance. *AIDS*. 2001 May 4;15(7):941-3.

Bernard L, Vuagnat A, Peytavin G, Hallouin MC, Bouhour D, Nguyen TH, Vildé JL, Bricaire F, Raguin G, de Truchis P, Ghez D, Duong M, Perronne C. Relationship between levels of indinavir in hair and virologic response to highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15;137(8):656-9.

Duval X, Peytavin G, Breton G, Ecobichon JL, Descamps D, Thabut G, Lepout C. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-1-infected patients treated with indinavir/ritonavir combination. *AIDS*. 2007 Jan 2;21(1):106-8.

Huang Y, Gandhi M, Greenblatt RM, Gee W, Lin ET, Messenkoff N. Sensitive analysis of anti-HIV drugs, efavirenz, lopinavir and ritonavir, in human hair by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008 Nov;22(21):3401-9.

Gandhi M, Ameli N, Bacchetti P, Gange SJ, Anastos K, Levine A, Hyman CL, Cohen M, Young M, Huang Y, Greenblatt RM; Women's Interagency HIV Study (WIHS). Protease inhibitor levels in hair strongly predict virologic response to treatment. *AIDS*. 2009 Feb 20;23(4):471-8.

Liu A, Vittinghoff E, Gandhi M, Huang Y, Chillag K, Wiegand R, Anderson P, Grant R, Greenblatt R, Buchbinder S. Validating Measures of tenofovir drug exposure in a U.S. Pre-exposure Prophylaxis Trial. Abs 86. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010. Boston, Ma.

Liu A, Gandhi M, Bacchetti P, Huang Y, Anderson P, Goggin K, Buchbinder S, Grant R and Greenblatt R. Validating Hair as a Biological Marker of TFV Drug Exposure in HIV PrEP. Abs 995. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011. Boston, Ma.

Amico R, Liu A, McMahan V, Anderson P, Lama J, Guanira J, Zheng J-H, Glidden D and Grant R. Adherence Indicators and PrEP Drug Levels in the iPrEx Study. Abs 95LB. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011. Boston, Ma.

CONFIDENTIAL

## Procédure de prélèvement capillaire

### Matériel nécessaire :

- 1- 1 paire de ciseaux
- 2- 1 petit élastique
- 3- 1 sachet plastique (ou tube en polypropylène)
- 4- 2 étiquettes d'identification comportant les mentions suivantes :
  - a. Essai IPERGAY
  - b. Identification Centre
  - c. Identification Sujet
  - d. Période dans l'essai
  - e. Date de prélèvement
  - ➔ 1 étiquette à coller sur le prélèvement
  - ➔ 1 autre sur la feuille de prélèvement
- 5- 1 feuille de prélèvement comportant les mentions suivantes : Essai IPERGAY, Identification Centre, Identification Sujet, Période dans l'essai, Date de prélèvement + réponses aux questions :
  - a. Couleur des cheveux
  - b. Teinture des cheveux
  - c. Décoloration des cheveux
  - d. Notion d'un shampoing dans les 3 derniers jours
  - e. Calvitie rendant impossible le prélèvement
- 6- Enveloppe postale à l'adresse de « Dr Gilles Peytavin, Laboratoire de Toxicologie et Pharmacocinétique, GH X Bichat-CI Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France »

### Procédure de prélèvement capillaire :

- 1- A l'arrière du crâne, au niveau du vertex postérieur, pincer entre deux doigts une mèche de cheveux du diamètre d'un crayon
- 2- Si possible, choisir une mèche la plus longue possible, au moins 2 cm (chaque segment de 1,0 cm de long représente la mémoire mensuelle d'une exposition antérieure)
- 3- A l'aide du petit élastique, attacher les cheveux entre eux le plus près de la racine
- 4- A l'aide de la paire de ciseaux, couper la mèche de cheveux ainsi attachés le plus près du cuir chevelu

### Conservation du prélèvement capillaire :

- 1- Placer la mèche de cheveux attachés par l'élastique dans le sachet plastique (ou le tube en polypropylène) prévu à cet effet et dûment étiqueté au nom du sujet
- 2- Placer la feuille de demande dûment remplie dans l'enveloppe prévue à cet effet
- 3- Stockage à température ambiante avant l'envoi postal au Laboratoire d'Analyse

### Autres remarques :

- 1- NE PAS ARRACHER les cheveux, les bulbes ne sont pas nécessaires à l'analyse capillaire
- 2- PROSCRIRE le Scotch pour l'attache des cheveux qui laisserait des résidus de colle préjudiciable à l'analyse
- 3- SI POSSIBLE, prévoir les prélèvements capillaires avant les visites chez le coiffeur

**ANNEXE J : PROTOCOLE DE L'ETUDE PHARMACOCINETIQUE**

L'objectif de cette étude est de pouvoir mesurer après une dose de charge de Truvada (2 comprimés en une prise unique) la cinétique des concentrations de TDF et FTC dans les compartiments sanguin, salivaire et rectal au cours des 24 premières heures suivant la prise de ce traitement.

Les prélèvements sanguins et salivaires seront réalisés chez 14 volontaires aux points d'évaluation suivants : 0, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h et 24 heures après la prise des 2 comprimés.

Une série de deux biopsies rectales sera réalisée chez les 14 volontaires (2 volontaires par point horaire) lors d'une anoscopie qui servira également à la recherche de condylomes. L'anoscopie sera réalisée par un proctologue expérimenté.

L'étude sera réalisée dans 1 ou 2 centres parisiens.

**Les prélèvements sanguins**

3 ml sur tube EDTA à chaque point d'évaluation

Les tubes sont adressés au laboratoire responsable des biothèques

Pour la réalisation des biothèques :

Centrifuger 10 minutes à 4000 tours/min, puis récupérer 2 aliquots de 500 µL de plasma (1 aliquot servira au dosage, l'autre de sauvegarde en cas de doute)

Etiqueter avec les étiquettes fournies par le SC10

Conserver à -20°C minimum.

**Les prélèvements salivaires**

Les prélèvements sont à effectuer sur Salivette® (Sarstedt). Le coton sera sorti de la Salivette® et devra être mâché pendant environ 45 secondes. Le sujet replacera ensuite le coton dans le tube qui sera fermé à l'aide du bouchon. La Salivette® sera centrifugée 2 minutes à 1000g. Après centrifugation, la salive collectée dans la partie basse de la Salivette® sera répartie dans des aliquots d'au moins 500 µL. Les aliquots seront étiquetés avec les étiquettes fournies par le SC10 puis congelés.

**Les biopsies rectales**

Une des 2 biopsies rectales sera immédiatement congelée à -80°C à sec dans un tube à hémolyse. La deuxième biopsie sera adressée au laboratoire de Morgane Bomsel (cf. annexe K).

L'ensemble des biothèques (plasma, salive, tissu rectal) sera centralisé à l'EFS (collecte flux tendu). Les échantillons congelés seront transférés dans un deuxième temps aux laboratoires réalisant les dosages (plasma et salive : Julien Fonsard à l'hôpital Saint-Louis ; biopsies rectales : Gilles Peytavin à l'hôpital Bichat)

**Les dosages de TDF et FTC dans le plasma et dans la salive**

Ils seront effectués

- Plasma : sur 100 µL de plasma issu de sang hépariné (avec ou sans gel séparateur)
- Salive : sur 250 µL de salive issue des Salivette®
- par chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)
- limites basses de quantification (LLOQ): TDF 4 µg/L, FTC 15 µg/L
- limites de détection (LOD): TDF 0,25 µg/L, FTC 1 µg/L
- gammes de linéarité: TDF 4-400 µg/L, FTC 15-1500 µg/L

On comparera cette cinétique des concentrations aux concentrations inhibitrices 50% du TDF (10 ng/ml et du FTC (2 ng/ml) et aux Cmin de ces deux molécules (FTC : 77 ng/ml, TDF : 56 ng/ml)

(Benaboud S, Pruvost A, Coffie P, et al. Breast milk concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV-1 infected women in Abidjan TemAA step 2 (ANRS 12109). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010

CONFIDENTIEL

**ANNEXE K : PROTOCOLE DE L'ETUDE DE LA PERMISSIVITE AU VIH-1 DES TISSUS RECTAUX****Rationnel**

La muqueuse rectale est une des principales portes d'entrée du VIH lors de rapports sexuels non protégés avec un partenaire séropositif pour le VIH-1 insertif. Le VIH pénètre l'épithélium de recouvrement par transcytose sans les infecter. Après avoir traverser cette première barrière, le VIH infecte les lymphocytes T CD4+ CCR5+ de la sous-muqueuse ou est internalisé par les cellules dendritiques locales. Celles-ci migrent ensuite vers le ganglion proximal pour disséminer l'infection en formant les conjugués avec des lymphocytes T CD4+.

Un des paramètres pour estimer l'efficacité du traitement étudié est d'évaluer la diffusion des molécules au niveau local à une concentration efficace pour protéger contre la transmission rectale du VIH. Pour cela, des tissus rectaux seront prélevés chez 14 participants à l'étude. Les biopsies seront inoculées in vitro avec du VIH et l'infection des tissus sera ensuite mesurée.

**Protocole**

Les tissus rectaux seront prélevés chez les 14 sujets. Une série de 2 biopsies par sujet sera effectuée. Des prélèvements seront réalisés chez 2 sujets à chaque point (0, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, et 24 heures après la prise de 2 comprimés de Truvada®). Une des biopsies sera utilisée pour cette étude (la 2<sup>e</sup> biopsie sera congelée et utilisée pour le dosage des ARV).

Les biopsies seront immédiatement plongées dans du PBS (ou sérum physiologique) avec 20µg/ml de gentamicin pré-refroidi à 4°C puis acheminées dans les meilleurs délais (de préférences quelques heures ) à l'Institut Cochin :

Morgane BOMSEL,  
Entrée muqueuse du VIH et Immunité muqueuse,  
Département de Biologie Cellulaire et Interactions Hôte-Pathogène, Institut Cochin,  
22, rue Méchain 75014 - Paris, France  
Tel: (33.1) 40.51.64.97 Fax: (33.1) 40.51.64 54,  
e.mail: morgane.bomsel@inserm.fr

Les biopsies sont rincées plusieurs fois dans du milieu de culture : RPMI 1640 avec 100U/ml pénicilline, 100µg/ml streptomycine et 20µg/ml gentamicine pour éliminer les globules rouges. si besoins est le tissu musculaire résiduel sera enlevé. les biopsies sont ensuite réparties individuellement dans 200 µl de milieu de culture et inoculées avec un virus VIH de clade B a tropisme R5 (JR-CSF) (5/25 µg p24). Pour chaque individu, une des biopsie sera pré-incubée avec de l'AZT (10 µM) comme contrôle de spécificité d'infection.

Les biopsies en contact avec le virus sont ensuite incubées à 37°C pendant 24 hr ou 48 hr. Puis les biopsies sont lavées 3X puis incubées dans 200 µl de milieu frais avec 10% de sérum de veau foetal. Les biopsies sont re-cultivées pendant 1 semaine à 15 jours pour permettre à l'infection de se développer et au virus d'être produit dans le surnageant de culture. Cette production virale sera mesurée cinétiquement, en prélevant régulièrement 100 µl de milieu, lequel sera remplacé dans la culture par 100 µl de milieu frais. La présence de VIH-1 sera mesurée par ELISA p24 (Innotest, Ingen) suivant les instructions du manufacturier. Alternativement, pour amplifier le signal, des PBMCs ou des cellules rapportrices seront ajoutées au milieu de culture et

cultivés pendant 1 semaine avant détection de la production virale par ELISA p24 (Innotest, Ingen).

Si nécessaire, les tissus pourront être lysés à la fin de l'incubation la période d'amplification et le présence du VIH détectée dans le lysat par ELISA p24 (Innotest, Ingen) ou par PCR.

#### Références :

GANOR, Y; ZHOU, Z., TUDOR, D., SCHMIT, A., VACHER-LAVENU, M.C., GIBALT, L., THIOUNN, N., TOMASINI, J. WOLF, J.P., BOMSEL, M. Within one hour, HIV-1 uses viral synapse to enter efficiently the inner, but not outer, foreskin mucosa and engages Langerhans- T-cell conjugates. *Nature: Mucosal Immunol*, 2010, 3, 506-22

ZHOU, Z., BARRY DE LONCHANPS, N, SCHMIT, A., ZERBIB, M. VACHER-LAVENU, M.C., BOMSEL, M., GANOR, Y HIV-1 Efficient Entry in Inner Foreskin Is Mediated by Elevated CCL5/RANTES that Recruits T Cells and Fuels Conjugate Formation with Langerhans Cells. 2011 *PLOS Pathogen*, in press

CONFIDENTIEL

**ANNEXE L: PROTOCOLE DE L'ETUDE DES VARIANTS MINORITAIRES DE LA RESISTANCE AUX NRTIs CHEZ LES SUJETS INFECTES PAR LE VIH**

Marc Wainberg

Le laboratoire du Pr. Wainberg évaluera tous les échantillons positifs au VIH par **technique ultrasensible PCR pour la détection des mutations aux positions M184V et K65R** dans le génome de la transcriptase inverse du VIH (1, 2). Ces deux mutations sont associées à la résistance contre l'emtricitabine FTC et le ténofovir (TDF) respectivement et le laboratoire du Pr. Wainberg a déjà publié sur ce sujet.

La quantité de plasma nécessaire pour cette étude est 1 mL.

1. Toni TA, Asahchop EL, Moisi D, Ntemgwa M, Oliveira M, Masquelier B, Brenner BG, and Wainberg MA. Detection of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 M184V and K103N Minority Variants in Patients with Primary HIV Infection. *Antimicrob. Agents Chemother* April 2009 53: 1670-1672.
2. Toni TA, Brenner BG, Asahchop EL, Ntemgwa M, Moisi D, Wainberg MA. Development of an Allele-Specific PCR for Detection of the K65R Resistance Mutation in Patients Infected with Subtype C Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Antimicrob. Agents Chemother*. February 2010 54: 907-911.



**ANNEXE M: PROTOCOLE DE L'ETUDE DU ROLE DES MARQUEURS GENETIQUES  
SUR LE RISQUE D'INFECTION PAR LE VIH ET LES INTERFERENCES AVEC LE METABOLISME DES  
ANTIRETROVIRAUX**

L'objectif de cette étude ancillaire est de rechercher des marqueurs génétiques qui pourraient être associés à un risque plus élevé de contamination par le VIH (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) et également d'étudier l'influence de certains gènes sur le métabolisme des antirétroviraux.

Un prélèvement de 7 ml de sang total sera effectué à J0 chez les volontaires ayant accepté de participer à cette étude (cf. note d'information et formulaire de consentement en annexe D). Le prélèvement sera congelé et conservé dans la biothèque de l'essai (cf. annexe P).

Une étude cas-témoin sera réalisée en fin d'essai.

CONFIDENTIEL

<b>ANNEXE N: PROTOCOLE DE L'ETUDE DU TRANSCRIPTOME CHEZ LES SUJETS EXPOSES NON INFECTES ET INFECTES</b>
---

Yves LEVY

Trois objectifs à ce projet :

- 1) Etablir une signature transcriptomique de la protection contre l'infection par le VIH par l'analyse du transcriptome à J0 : étude cas – témoin portant sur les sujets exposés du groupe placebo infectés (EI) en cours d'étude (environ 40 cas) versus les sujets exposés non infectés (ENI) à la fin de l'essai (2 témoins par cas appariés sur les critères épidémiologiques...)
- 2) Etablir une signature transcriptomique de la primo-infection : analyse transcriptomique chez les sujets au moment ou autour du diagnostic de l'infection comparée à l'analyse transcriptomique de ces mêmes individus à l'entrée dans l'étude ( 40 cas du groupe placebo)
- 3) Comparer les profils d'expression de gènes entre des sujets à risque et des sujets sans comportement à risque : comparaison entre des sujets exposés non infectés (ENI) à la fin de l'essai (n= 80) (transcriptome à J0) et 20 volontaires des essais vaccinaux non vaccinés (cohorte ANRS).

Cette étude sera réalisée chez les volontaires ayant accepté de participer à cette étude (cf. note d'information et formulaire de consentement en annexe D) .

Elle nécessite un prélèvement de 3 mL de sang total sur tube Tempus à J0 chez l'ensemble des volontaires et au moment de l'infection par le VIH.

Les analyses seront effectuées à la fin de l'essai.

**ANNEXE O : ECHELLE ANRS DE COTATION DE LA GRAVITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES  
CHEZ L'ADULTE (version n°6 du 09/09/2003)**

Cette échelle de cotation constitue un guide de travail destiné à :

- Ne pas omettre un événement indésirable grave à déclarer au promoteur (classé 4 dans l'échelle de cotation)
- Graduer la gravité d'un symptôme clinique ou biologique observé dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale
- Harmoniser les pratiques d'évaluation de la symptomatologie et leur cotation dans les protocoles de l'ANRS

En pratique, les critères évalués sont regroupés par appareil ; il s'agit d'une table symptomatique non exhaustive (et non d'une classification de pathologies) : notre choix s'est porté sur les signes cliniques et biologiques les plus fréquemment observés ou dont la surveillance est impérative pour assurer la protection des personnes se prêtant à la recherche.

***Certains protocoles peuvent nécessiter des critères supplémentaires : pour les évaluer, on peut se référer au tableau ci-dessous :***

<b>DEGRE 1 :</b>	<b><i>Anomalie légère</i></b>	gêne légère ou transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ; ne nécessite pas d'intervention médicale ou de traitement correcteur.
<b>DEGRE 2 :</b>	<b><i>Anomalie modérée</i></b>	limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle ; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires.
<b>DEGRE 3 :</b>	<b><i>Anomalie sévère</i></b>	limitation de l'activité quotidienne habituelle ; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible.
<b>DEGRE 4 :</b>	<b><i>Menace vitale</i></b>	activité très limitée ; nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier.

***Abréviations utilisées dans la table :***

<b>IV</b>	: Intraveineux
<b>N</b>	: Limite Supérieure de la Normale
<b>EMG</b>	: Electromyogramme
<b>P.A.S</b>	: Pression Artérielle Systolique
<b>P.A.D</b>	: Pression Artérielle Diastolique
<b>V.E.M.S</b>	: Volume Expiratoire Maximal Seconde
<b>T.C.A</b>	: Temps de Céphaline Activée
<b>Taux de prothrombine (%)</b>	: Correspond au temps de Quick (sec)

*Ce document a été rédigé conjointement par C. Tonéatti (INSERM SC10), Dr A. Bouxin-Métro (ANRS), Pr J. Dormont (ANRS).*

*Ce document est sous la propriété exclusive de l'ANRS et ne doit pas être modifié ou publié sans l'accord des auteurs. Toute utilisation est soumise à l'accord préalable de l'ANRS.*

*Par ailleurs, nous attirons votre attention sur le fait que cette échelle a été conçue pour utilisation dans les pathologies HIV, HCV ou HBV.*

## EVENEMENTS BIOLOGIQUES

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<b>HEMATOLOGIE</b>					
1	Hémoglobine (g/dl)	8,00 – 9,40	7,00 – 7,99	6,50 – 6,99	< 6,50
2	Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	3 000 – 3 900	2 000 – 2 999	1 000 – 1 999	< 1 000
3	Neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	1 000 – 1 500	750 – 999	500 – 749	< 500
4	Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	75 000 – 99 000	50 000 – 74 999	20 000 – 49 999	< 20 000 ou pétéchies diffuses
5	Taux de Prothrombine (%)	/	45 – ≤ 70	20 – < 45	< 20
6	T.C.A	1,00 – 1,66 x N	> 1,66 – 2,33 x N	> 2,33 – 3,00 x N	> 3,00 x N
<b>BIOCHIMIE</b>					
<i>Biochimie Hépatique et Pancréatique</i>					
7	AST (SGOT) (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
8	ALT (SGPT) (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
9	GAMMA GT (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
10	Phosphatases alcalines (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
11	Hyperbilirubinémie (μmol/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
12	Amylasémie (UI/l) / Lipasémie (UI/l) / Pancréatite	≥ 1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 3,00 x N avec douleur abdominale aiguë et/ou imagerie évocatrices d'une pancréatite aiguë.	> 3,00 x N avec douleur abdominale et signes de choc.
13	CPK (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
<i>Bilan Lipidique</i>					
14	Hypertriglycémie (mmol/l)	/	4,50 – 8,59	8,60 – 13,70	> 13,70
15	Hypercholestérolémie (mmol/l)	> N – 7,75	> 7,75 – 10,34	> 10,34 – 12,92	> 12,92

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Electrolytes / Evaluation de la fonction rénale / Métabolisme</i>					
16	Hyponatrémie (mEq/l)	130 – 135	123 – 129	116 – 122	< 116
17	Hypernatrémie (mEq/l)	146 – 150	151 – 157	158 – 165	> 165
18	Hypokaliémie (mEq/l)	3,2 – 3,4	2,8 – 3,1	2,5 – 2,7	< 2,5
19	Hyperkaliémie (mEq/l)	5,6 – 6,0	6,1 – 6,5	6,6 – 7,0	> 7,0
20	Bicarbonates (mEq/l ou mmol/l)	20,00 – 24,00	15,00 – 19,99	10,00 – 14,99	< 10,00
21	Créatininémie (µmol/l)	1,00 – 1,50 x N	> 1,50 – 3,00 x N	> 3,00 – 6,00 x N	> 6,00 x N ou dialyse requise
22	Urée sanguine (UI/l)	1,25 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
23	Hypocalcémie (mmol/l)	1,95 – 2,10	1,75 – 1,94	1,50 – 1,74	< 1,50
24	Hypercalcémie (mmol/l)	2,65 – 2,87	2,88 – 3,13	3,14 – 3,38	> 3,38
25	Hypophosphatémie (mg/dl)	2,0 – 2,4	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	< 1,0
26	Hyperuricémie (µmol/l)	1,25 – 2,00 x N	> 2,00 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
27	Hypoglycémie (mmol/l)	3,1 – 3,6	2,2 – 3,0	1,7 – 2,1	< 1,7
28	Hyperglycémie (mmol/l)	6,1 – 7,0	> 7,0 – 16,5	> 16,5 sans cétose.	Cf. diabète Item n°52 (degré 4)
29	Lactate (mmol/l) (prélèvement sur sang veineux)	2,00 – 2,99*	3,00 – 3,99**	4,00 – 4,99**	≥ 5,00***
<i>Biochimie Urinaire</i>					
30	Protéinurie (bandettes)	+	++	≥ +++	Syndrome néphrotique
31	Hématurie	≥ 80 hématies/µl à la bandelette réactive.	≥ 200 hématies/µl à la bandelette réactive.	Macroscopique avec ou sans caillots.	Obstructive ou nécessitant une transfusion sanguine.

\* Lactatémie de degré 1 : Un dosage de confirmation est nécessaire dans les 8 à 10 jours

\*\* Lactatémie de degré 2, 3 : Un dosage de confirmation est nécessaire dès le lendemain.

\*\*\* Lactatémie de degré 4 : un dosage de confirmation est nécessaire immédiatement

## EVENEMENTS CLINIQUES

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Troubles Gastro-intestinaux / Hépatiques / Pancréatiques</i>					
32	Nausée.	Transitoire, alimentation normale.	Alimentation limitée durant moins de 3 jours.	Alimentation limitée durant plus de 3 jours.	Alimentation limitée aux liquides. Hospitalisation requis.
33	Vomissement.	Transitoire : 2 – 3 épisodes / jour ou durée ≤ 1 semaine.	Répété : 4 – 5 épisodes / jour ou durée > 1 semaine.	Vomissements solides/liquides pendant 24 h. Hypotension orthostatique. Perfusion requise.	Hospitalisation pour choc hypovolémique.
34	Diarrhée.	Transitoire, 3 – 4 selles / jour, diarrhée ≤ 1 semaine.	Persistante, 5-7 selles / jour, diarrhée > 1 semaine.	> 7 selles / jour ou nécessitant une perfusion. Selles sanglantes.	Hospitalisation, choc hypovolémique, perfusion.
35	Constipation.	/	Douleur abdominale modérée 78 h sans selles. Nécessitant un traitement.	Météorisme. Nécessité d'un traitement évacuateur ou traitement en milieu hospitalier.	Météorisme avec vomissement ou occlusion.
36	Dysphagie.	Inconfort léger, en déglutissant.	Difficulté pour avaler mais alimentation possible.	Incapacité à avaler les solides.	Incapacité à avaler les liquides, perfusion requis.
37	Oesophagite.	Pyrosis survenant moins d'une fois par semaine	Pyrosis survenant au moins une fois par semaine mais amélioré par les IPP*	Pyrosis survenant au moins une fois par semaine non amélioré par les IPP*	Intolérance alimentaire et vomissements

\* IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<b>Troubles respiratoires</b>					
38	Bronchospasme.	Transitoire, pas de traitement, VEMS 70 % - < 80 %.	Permanent, amélioration sous bronchodilatateur VEMS 50 % - < 70 %.	Persistant sous bronchodilatateur. VEMS 25 % - < 50 %.	Cyanose, VEMS < 25 % intubation.
39	Dyspnée.	Dyspnée à l'effort.	Dyspnée au cours de l'activité habituelle.	Dyspnée de repos.	Dyspnée nécessitant une assistance respiratoire.
<b>Troubles musculaires</b>					
40	Myalgies (en dehors d'un point d'injection).	Myalgies légères pendant moins de 4 semaines et ne nécessitant pas de traitement antalgique.	<p>Présence d'un des signes suivants :</p> <p>1 – Myalgies légères à modérées pendant plus de 4 semaines et/ou pouvant nécessiter un traitement par antalgiques de niveau I*.</p> <p>2 – Prédominance des troubles à l'effort (difficulté à monter les escaliers ou à se relever de la position assise). Peut marcher sans assistance. Confirmation optionnelle par recherche d'anomalie biologique (CPK), électromyographique (EMG) ou histologique (biopsie musculaire).</p>	<p>Présence d'un des signes suivants :</p> <p>1 – Myalgies modérées à sévères pendant plus de 4 semaines nécessitant un traitement par antalgiques de niveau I/II*.</p> <p>2 – Aide nécessaire pour la marche et les activités de la vie quotidienne. Confirmation paraclinique recommandée (CPK, EMG et/ou biopsie musculaire).</p>	<p>Présence d'un des signes suivants :</p> <p>1 – Myalgies sévères non liées à l'effort nécessitant un traitement par antalgiques de niveau II/III*.</p> <p>2 – Faiblesse musculaire rendant la marche impossible sans assistance.</p> <p>3 – Rhabdomyolyse aiguë (avec ou sans insuffisance rénale). Confirmation paraclinique nécessaire (biologie, EMG et/ou biopsie musculaire).</p>

\* Antalgiques de niveau I

Antalgiques périphériques (paracétamol et/ou salicylés ou AINS)

\* Antalgiques de niveau II

Opiacés d'action faible (codéine, dextropropoxyphène), agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine)

\* Antalgiques de niveau III

Morphine

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<b>Troubles cardiovasculaires</b>					
41	Hypertension artérielle	Transitoire ou permanente ; P.A augmentée ≤ 20 mmHg, et PAS 140-150 ou PAD 90-99.	Permanente P.A augmentée > 20 mmHg et PAS 160-179 ou PAD 100-109.	Permanente. PAS ≥ 180 ou PAD > 110	Hypertension artérielle maligne ou accélérée.
42	Hypotension orthostatique	P.A systolique diminuée ≤ 20 mmHg en position orthostatique. Pas de traitement.	P.A systolique diminuée > 20 mmHg, durable mais corrigée par apport liquidien per os.	Perfusion requise.	Choc hypovolémique, nécessitant une hospitalisation.
43	Troubles du rythme cardiaque ventriculaire	/	Extrasystoles ventriculaires isolées, pas de traitement, symptomatiques ou non.	Troubles du rythme cardiaque récurrents, persistants, ou symptomatiques. Nécessitant un traitement.	Arythmie nécessitant une hospitalisation.
44	Allongement de l'intervalle QTc	/	Homme : > 450 et < 500 ms Femme : > 470 et < 500 ms	> 500 ms	> 500 ms avec manifestations cliniques (troubles du rythme ventriculaire, syncope, torsade de pointe)
45	Ischémie cardiaque	/	Douleur atypique en cours d'exploration	Apparition d'un angor d'effort, contrôlé sous traitement.	Infarctus du myocarde, angor instable, syndrome de menace.
46	Péricardite	Découverte fortuite d'un petit épanchement à l'échographie.	Epanchement modéré peu symptomatique. Pas de traitement ou d'intervention jugés nécessaires dans l'immédiat.	Epanchement modéré ou important symptomatique mais sans tamponnade. Traitement indiqué et hospitalisation à considérer (ou prolongation d'hospitalisation)	Tamponnade. Hospitalisation et intervention nécessaires.
47	Accident vasculaire cérébral.	/	/	Accident ischémique transitoire (syndrome neurologique focal régressant < 24 h).	Accident vasculaire cérébral non régressif en 24 h.
48	Embolie artérielle périphérique	/	/	/	Embolie artérielle périphérique. Hospitalisation. Traitement adapté.
49	Thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire	/	/	Thrombose veineuse profonde. Traitement anticoagulant. Hospitalisation à considérer.	Embolie pulmonaire. Hospitalisation et traitements adaptés à la situation.



DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Troubles endocriniens</i>					
50	Hyperthyroïdie	Hyperthyroïdie infraclinique. TSH basse. T3 et T4 libres normales	Thyrotoxicose modérée non compliquée. Traitement indiqué.	Exophtalmie maligne. Arythmie cardiaque. Myopathie.	Crise thyrotoxique et/ou insuffisance cardiaque.
51	Hypothyroïdie	Hypothyroïdie infraclinique. TSH augmentée mais inférieure à 12 mU/l. T4 libre normale.	Hypothyroïdie franche sans complications. Traitement nécessaire.	Hypothyroïdie sévère avec signes cliniques multiples. Traitement urgent. Hospitalisation à considérer.	Coma myxoedemateux.
52	Diabète / Hyperglycémie	Hyperglycémie modérée à jeun 6,1 et $\leq$ 7 mmol/l. Pas de traitement immédiat	Glycémie à jeun : $>$ 7 mmol/l. Nécessité de régime alimentaire éventuellement complété par des antidiabétiques oraux.	Glycémie à jeun : $>$ 16,5 mmol/l avec ou sans signes cliniques. Insulinothérapie indiquée.	Acidocétose ou Hyperosmolarité ( $>$ 27,8 sans acidose)
<i>Troubles cutanés</i>					
53	Eruptions cutanées et/ou muqueuses.	Erythème, prurit modérés.	Eruption étendue maculo-papuleuse avec ou sans prurit.	Eruption étendue papulo-vésiculeuse ou suintante. Purpura palpable (évocateur de vascularite). Erythème polymorphe. Ulcérations cutanées ou muqueuses de faible étendue.	Toute atteinte cutanée et/ou muqueuse bulleuse (type Lyell ou Stevens-Johnson). Erythrodermie fébrile accompagnée ou non d'autres signes évoquant une hypersensibilité. Nécrose cutanée nécessitant une excision chirurgicale.
54	Manifestations d'hypersensibilité immédiate s'accompagnant ou non de signes cutanés.	/	Urticaire aiguë localisée.	Urticaire géante, œdème de Quincke.	Choc anaphylactique.

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<b>Troubles Neurologiques</b>					
55	Veille / sommeil	Difficultés mineures d'attention et de concentration.	Somnolence diurne et/ou difficultés d'endormissement et/ou réveils nocturnes, réduction de l'activité mentale, obnubilation.	Modification du rythme veille/sommeil ou insomnie nécessitant un traitement ou modification du contenu des rêves. Syndrome confusionnel avéré avec désorientation temporelle.	Désorganisation totale du rythme veille/sommeil ne répondant pas au traitement. Syndrome confuso-onirique, coma et/ou convulsions.
56	Psychisme	Anxiété mineure.	Anxiété nécessitant un traitement ou dépression modérée.	Anxiété majeure ou épisode dépressif caractérisé nécessitant un traitement.	Psychose aiguë avec hospitalisation y compris idées suicidaires, état maniaque, délire hallucinatoire.
57	Céphalées	Episodiques, pas de traitement.	Nécessitant des antalgiques niveau I*.	Nécessitant des antalgiques niveau II* minimum.	Non contrôlées, même sous antalgiques niveau III*.
58	Paresthésies	Paresthésie, douleur discrète, pas de traitement.	Paresthésie, douleur permanente d'intensité modérée, nécessitant des antalgiques de niveau I*.	Paresthésie, douleur permanente d'intensité sévère, nécessitant des antalgiques niveau II* minimum.	Douleur insupportable invalidante, restreignant l'activité malgré la prise d'antalgiques niveau III*.
59	Déficit moteur	Sensation de faiblesse, pas de déficit objectif, pas de modification des réflexes.	Déficit moteur distal ou modification des réflexes. Gêne fonctionnelle modérée.	Déficit moteur marqué interférant avec l'activité habituelle.	Confinement au lit ou au fauteuil roulant en raison du déficit moteur.
60	Troubles du contrôle du mouvement	Maladresse occasionnelle, troubles légers de la coordination.	Tremblements ou dyskinésie, ou dysarthrie. Ataxie des membres ou du tronc. Retentissement modéré sur l'activité quotidienne.	Mouvements anormaux permanents. Ataxie sévère des membres ou du tronc. Retentissement important sur l'activité quotidienne.	Incapacité à se tenir debout et à réaliser des mouvements coordonnés. Dépendance totale.
61	Déficit sensitif	Déficit mineur de la sensibilité quelle que soit sa modalité et sa distribution (focale ou symétrique).	Déficit modéré de la sensibilité.	Déficit sévère de la sensibilité.	Perte de sensibilité étendue au tronc et aux membres.

\* Antalgiques de niveau I

Antalgiques périphériques (paracétamol et/ou salicylés ou AINS)

\* Antalgiques de niveau II

Opiacés d'action faible (codéine, dextropropoxyphène), agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine)

\* Antalgiques de niveau III

Morphine

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Divers</i>					
62	Température (voie orale) persistant plus de 12 h (°C).	37,7 – 38,9	39 – 39,5	39,6 – 40,5	> 40,5
63	Coliques néphrétiques.	Régression spontanée des symptômes. Douleur ne nécessitant pas de traitement.	Colique nécessitant un traitement médical.	Syndrome obstructif qui ne disparaît pas spontanément.	/
64	Fatigue.	Limitation de l'activité quotidienne habituelle à < 25 % pendant moins de 48 h.	Activité quotidienne habituelle réduite entre 25 – 50 % pendant plus de 48 h.	Activité quotidienne habituelle réduite > 50 %, ne peut pas travailler pendant plus de 48 h.	Incapable de s'occuper de soi-même. Besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne.
65	Arthrite / Arthralgie.	Arthralgie.	Arthralgie avec ou sans épanchement articulaire ou avec gêne fonctionnelle modérée.	Arthrite franche avec ou sans épanchement ou entraînant une gêne fonctionnelle importante.	/
66	Troubles oculaires	Hyperémie conjonctivale.	Douleur modérée. Conjonctivite.	Diminution de l'acuité visuelle. Uvéite. Douleur sévère. Glaucome.	/

### *Essais vaccinaux de l'ANRS.*

#### *Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables locaux chez l'adulte*

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
1	Erythème, œdème (nodule, induration).	< 15 x 15 cm.	≥ 15 x 15 cm.	Ulcération ou surinfection ou phlébite superficielle.	Nécrose de la peau.
2	Douleur, gêne fonctionnelle.	Légère, pas de limitation des mouvements.	Douleur entraînant une limitation partielle de la mobilisation.	Douleur entraînant une impotence fonctionnelle.	/

**ANNEXE P: BIOTHEQUES**

Les laboratoires de virologie des sites investigateurs participant à l'essai constitueront une biothèque pour tous les sujets inclus au cours de l'essai, aux échéances de suivi indiquées ci-dessous.

**Constitution de la biothèque****1/ Sérothèque :**

- . **calendrier** : J0 puis à toutes les visites
- . **volume unitaire de prélèvement** : 6 mL
- . **type de tube de prélèvement** : tube sec de 7 mL
- . **nombre et volume des aliquots constitués** :  
3 aliquots d'un volume de 1 à 1,5 mL
- . **modalités de préparation des échantillons:**

Après le prélèvement sanguin, retourner doucement le tube à plusieurs reprises. Laisser ensuite le contenu se coaguler en laissant le tube en position verticale à température ambiante pendant 60 minutes minimum et 120 minutes maximum avant de le centrifuger. NE PAS AGITER.

Si les échantillons sanguins doivent être transférés au laboratoire, il est recommandé d'utiliser un portoir pour le transport.

Les échantillons doivent être centrifugés :

- une heure minimum et 24 heures maximum après le prélèvement initial,
- à  $\leq 1300$  FCR /3000 tr/min pendant 10 minutes.

Le tube de prélèvement ne doit pas être conservé à température ambiante et en position verticale pendant plus de 2 heures. Si le délai séparant le prélèvement de la centrifugation est supérieur à 2 heures, le tube Vacutainer doit être réfrigéré entre 2° et 8°C pendant 24 heures maximum après le prélèvement sanguin initial.

Les sérums résultants seront répartis dans des cryotubes, qui seront étiquetés avec les étiquettes préimprimées fournies par le SC10. Ces cryotubes seront placés dans les boîtes cartonnées « SEROBOX » prévues pour la centralisation à l'EFS.

**2/ Plasmathèque :**

- . **calendrier** : J0 puis à toutes les visites
- . **volume unitaire de prélèvement** : tube rempli
- . **type de tube de prélèvement** : EDTA 7 mL
- . **nombre et volume des aliquots constitués** :  
3 aliquots d'un volume de 1 à 1,5 mL de plasma
- . **modalités de préparation des échantillons de plasma :**

A partir du tube EDTA de 7 mL, procéder de la façon suivante :

1. Se munir des planches d'étiquettes spécifiques « plasmathèque » pré-imprimées portant

- mention de l'essai, du N° du suivi, N° et code participant et date de prélèvement ;
2. Remplir les données manquantes (date de prélèvement) sur l'étiquette correspondant au suivi considéré;
  3. Centrifuger le tube EDTA à 1000 g, à température ambiante, pendant 20 minutes (ou à 2000 g pendant 10 à 15 minutes) ;
  4. Collecter le plasma obtenu par séparation et le répartir dans 3 tubes de type Sarstedt, à raison d'un volume de 1 à 1,5 mL par tube ;
  5. Coller une étiquette spécifique « plasmathèque » pré-imprimée préalablement complétée (cf. point 2) sur chacun des aliquots constitués ;
  6. Congeler les 3 aliquots constitués à -80°C, dans les boîtes prévues pour la centralisation des biothèques.

La contre-étiquette correspondant au bilan considéré sera collée sur la fiche descriptive de la boîte en portant mention du nombre d'aliquots placés dans la boîte.

**. utilisation de la plasmathèque :**

- mesure de l'ARN-VIH plasmatique si sérologie VIH positive
- dosage TDF et FTC

**3/ Sang total**

**3.1. : sur tube EDTA**

**. Calendrier :** à J0, et si sujet infecté par le VIH : visite au moment de l'infection, puis 6 mois et 12 mois plus tard

**. Type de tube de prélèvement :** tube EDTA 7 mL

**. Volume unitaire de prélèvement :** tube rempli

**. Nombre et volume des aliquotes constituées :**  
6 aliquots d'un volume de 1 mL

**. Modalités de préparation des échantillons:**

Le tube est homogénéisé par agitations douces.

Le sang total est réparti sous volume de 1 mL dans des cryotubes qui seront étiquetés avec les étiquettes préimprimées fournies par le SC10. Ces cryotubes seront placés dans les boîtes cartonnées « SEROBOX » prévues pour la centralisation à l'EFS.

**3.2. : sur tube Tempus Blood RNA**

**. Calendrier :** à J0, et si sujet infecté par le VIH : visite au moment de l'infection

**. Type de tube de prélèvement :** tube Tempus Blood RNA

**. Volume unitaire de prélèvement :** 3 mL

Il est très important que le tube soit rempli **jusqu'au trait noir**. Le ratio sang/solution de stabilisation doit être d'1/3 (3 mL de sang, 6 mL de solution de stabilisation). Un volume de sang trop important ou trop faible peut rendre le prélèvement inutilisable.

**. Modalités de préparation des échantillons:**

Juste après le prélèvement, **agiter le tube vigoureusement pendant 20 secondes**.

Conserver le tube à -20°C.

**. Utilisation du sang total congelé:**

- J0 : marqueurs génétiques
- visite au moment de l'infection, puis 6 mois et 12 mois plus tard : charge virale VIH cellulaire
- prélèvements sur tubes tempus : transcriptome

#### **4/ Echantillons de l'étude pharmacocinétique (cf. Annexe J)**

#### **5/ Prélèvements pour PCR HPV**

- . **Calendrier** : Tous les 6 mois, lors du dépistage systématique des IST
- Prélèvement de gorge : embout dans milieu de transport pour virus (2.5 à 3 mL par tube) conservé à 4°C dans le lieu de la consultation, puis congelé à -80°C dans la biothèque
- Prélèvement anal : embout dans milieu de transport pour virus (2.5 à 3 mL par tube) conservé à 4°C dans le lieu de la consultation, puis congelé à -80°C dans la biothèque
- Prélèvement génital : embout dans milieu de transport pour virus (2.5 à 3 mL par tube) conservé à 4°C dans le lieu de la consultation, puis congelé à -80°C dans la biothèque

#### **Conservation et utilisation ultérieure à d'autres fins de recherche que cet essai :**

Les échantillons restants à la fin de l'étude pourront être utilisés pour des études ultérieures dans le cadre de cet essai non prévues au protocole et selon des modalités fixées par le Conseil Scientifique de l'essai. Ces études seront soumises pour approbation au CPP et information à l'Afssaps, après information des sujets participant à l'essai.

A la fin de l'essai, les aliquots seront conservés dans la collection d'échantillons biologiques autorisée de l'ANRS pour être utilisés ultérieurement à d'autres fins de recherche que cette étude. L'obligation d'en informer les sujets et de garantir leur droit d'opposition à l'utilisation ultérieure de cette biothèque sera garantie (cf. annexe D).

#### **Transport de la biothèque vers le site de centralisation de l'Etablissement Français du Sang (EFS) à Beynost (banlieue de Lyon)**

Les prélèvements de sérum, plasma et sang total, ainsi que les prélèvements de gorge, anal et génital congelés, les biopsies rectales congelées seront centralisés sur le site de l'Etablissement Français du Sang (EFS) de Beynost, près de Lyon. Une collecte des échantillons à flux tendu est mise en place dans chaque site selon les procédures de l'INSERM SC10. Elle est assurée par la société TSE, titulaire du marché INSERM ADR11. Les biothèques seront transférées pour des analyses à des destinataires et échéances fixées par le Conseil Scientifique de l'essai.

**ANNEXE Q: LISTE DES CENTRES INVESTIGATEURS PRESENTIS POUR LA PHASE INITIALE**

<b>N°ANRS</b>	<b>INVESTIGATEUR PRINCIPAL</b>	<b>LIEU</b>	<b>HOPITAL</b>	<b>VILLE</b>
FR 063	Pr Jean-Michel MOLINA	Centre Clinique et Biologique des Maladies Sexuellement Transmissibles	Saint-Louis	Paris
FR 049	Pr Gilles PIALOUX		Tenon	Paris
FR 098	Dr Laurent COTTE		Croix-Rousse	Lyon
CA	Dr Cécile TREMBLAY		Hôtel Dieu du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal	Montréal
CA	Dr Jean-Guy BARIL		Clinique du Quartier Latin	Montréal

**BIOMEDICAL RESEARCH PROTOCOL  
ON A DRUG FOR HUMAN USE**

**ANRS IPERGAY Trial**

(Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays)

**"ON DEMAND" ANTIRETROVIRAL PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION  
IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN IN FRANCE AND CANADA**

*Version no 3.0 of 01 September 2011*

EudraCT Number: 2011-002645-35  
Registration number in <http://clinicaltrials.gov/>:  
Favourable opinion of the EC on  
Authorisation of the AFSSAPS on 26 August 2011

**Sponsor:**

**National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS)**

101 rue de Tolbiac

75013 Paris

France

Tel.: 01.53.94.60.00 - Fax: 01.53.94.60.01

**Coordinating Investigator:**

**Professor Jean-Michel MOLINA**

Infectious Diseases Department - Saint Louis Hospital

1, avenue Claude Vellefaux

75475 Paris Cedex 10

Tel.: 01.42.49.90.66 - Fax: 01.42.49.90.67

**Methodology and Management Centre:**

**INSERM SC10**

**Jean-Pierre ABOULKER**

**Contacts: Catherine CAPITANT**

16, avenue Paul Vaillant-Couturier

94807 Villejuif Cedex

Tel.: 01.45.59.51.72 - Fax: 01.46.58.72.93

***Confidentiality clause***

*This document contains information that is the property of the Sponsor and that has been entrusted to you confidentially in order to be examined by you, your team, the members of the concerned Ethics Committee, and the Competent Authorities. The information contained in this document must not be communicated to third parties without the prior written authorisation of the research sponsor, except for the items necessary to obtain the informed consent of the people who may participate in the research.*



<b>TABLE OF CONTENTS</b>
--------------------------

<b>LIST OF ABBREVIATIONS and ACRONYMS</b> .....	<b>6</b>
<b>TRIAL CORRESPONDENTS</b> .....	<b>7</b>
<b>SIGNATURE PAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>IPERGAY ANRS TRIAL SUMMARY</b> .....	<b>13</b>
<b>IPERGAY ANRS TRIAL DIAGRAM</b> .....	<b>18</b>
<b>FOLLOW-UP CALENDAR FOR PARTICIPANTS IN THE IPERGAY TRIAL</b> .....	<b>19</b>
<b>FOLLOW-UP CALENDAR FOR PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV</b> .....	<b>20</b>
<b>1. TRIAL JUSTIFICATION</b> .....	<b>21</b>
<b>2. COMMUNITY ANCHORING</b> .....	<b>30</b>
<b>3. ENDPOINTS</b> .....	<b>32</b>
3.1. Primary endpoint.....	32
3.2. Secondary endpoints.....	32
3.3. Objectives of ancillary studies .....	33
<b>4. METHODOLOGY</b> .....	<b>33</b>
4.1. Experimental plan .....	33
4.2. Randomisation .....	35
4.2.1 Randomisation lists .....	35
4.2.2 Practical organisation .....	35
4.3. Trial schedule.....	35
<b>5. TRIAL POPULATION</b> .....	<b>36</b>
5.1 Inclusion criteria .....	36
5.2 Non-inclusion criteria .....	36
5.3 Subject recruitment.....	37
<b>6. TRIAL TREATMENTS</b> .....	<b>38</b>
6.1 Treatment overview.....	38
6.2 Trial treatment.....	38
6.2.1 Pharmaceutical form, composition, storage conditions .....	38
6.2.2 Reference documents .....	39
6.3 Trial treatment circuit.....	39
6.3.1 Product supply .....	39
6.3.2 Packaging, labelling, supply .....	39
6.3.3 Treatment dispensing.....	39
<b>7. COUNSELLING AND PREVENTATIVE INTERVENTIONS</b> .....	<b>40</b>
<b>8. RESEARCH SOCIO-BEHAVIOURAL QUESTIONS</b> .....	<b>41</b>
<b>9. ENDPOINTS</b> .....	<b>43</b>
9.1 Primary endpoint criteria .....	43
9.2 Secondary endpoint criteria .....	43
9.3 Ancillary study evaluation criteria.....	44
<b>10. STUDY PROCEDURES</b> .....	<b>45</b>
10.1 Visit calendar.....	45

10.2 General procedures.....	47
10.3 Pre-enrolment: W-4.....	48
10.4 Randomisation between W-4 and D0.....	48
10.5 Enrolment: D0.....	49
10.6 Follow-up M1, M2 and every 2 months.....	49
10.7 Last trial visit.....	50
10.8 Visits in the event of HIV infection (see follow-up calendar for participants infected with HIV).....	50
10.9 Premature discontinuation of the trial treatment strategy.....	51
Volunteers infected with HIV will interrupt the trial treatment; they will not continue follow-up every 2 months, but will be followed every 6 months after the visit performed at the time of infection (see sections 10.1 and 10.8).....	51
10.10 Losses to follow-up.....	51
10.11 Withdrawal of consent.....	51
10.12 Volunteer compensation.....	51
<b>11. SAMPLING CIRUCUIT .....</b>	<b>51</b>
11.1 Samples for lab tests called for by the protocol.....	51
11.2 Sampling for the creation of the collection of samples.....	52
11.3 Centralisation of samples in the ANRS biological sample bank.....	52
11.3.1 Centralisation at the Beynost site.....	52
11.3.2 What happens to the samples.....	52
<b>12. UNBLINDING.....</b>	<b>53</b>
<b>13. ADVERSE EVENTS .....</b>	<b>53</b>
13.1 Definitions.....	53
13.1.1 Adverse event.....	53
13.1.2 Serious adverse event (SAE).....	54
13.1.3 Adverse effect of an investigational drug (ID).....	54
13.1.4 Unexpected adverse effect.....	54
13.2 Investigator responsibilities.....	54
13.3 Sponsor responsibilities.....	55
13.4 Evaluation of the intensity of adverse events.....	56
13.5 Evaluation of causality.....	56
13.6 Procedures and declaration deadlines for the investigator.....	56
13.6.1 Declaration procedures.....	56
13.6.2 Declaration period.....	57
13.4 Potential risks related to Truvada®.....	57
13.5 Annual safety report and biannual listing.....	57
13.5.1 Annual safety report.....	57
13.5.2 Biannual SUSAR listing.....	57
<b>14. STATISTICAL ANALYSES .....</b>	<b>58</b>
14.1 Number of subjects.....	58
14.2 Statistical methods.....	58
14.2.1 Initial phase analysis.....	58
14.2.2 Final analysis.....	59
14.3 Analysis Plan.....	59
14.3.1 Analysis population.....	60
14.3.2 Description of enrolment and follow-up.....	60
14.3.3 Subject characteristics at baseline.....	60
14.3.4 Trial treatments.....	60

14.3.5	Analysis of the primary endpoint .....	61
14.3.6	Analysis of secondary endpoints .....	61
14.3.7	Predictive factors of HIV contamination .....	62
14.4	Financial evaluation .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>15.</b>	<b>ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS.....</b>	<b>62</b>
15.1	Respect of the regulations and recommendations in force .....	62
15.2	Protocol amendments .....	63
15.3	Data confidentiality .....	63
15.4	Insurance.....	63
15.5	Writing the final report.....	64
<b>16.</b>	<b>PROTOCOL DEVIATIONS.....</b>	<b>64</b>
16.1	Non-respect of the protocol .....	64
16.2	Non-observance .....	64
<b>17.</b>	<b>TRIAL MONITORING.....</b>	<b>64</b>
17.1	Scientific Monitoring .....	64
17.1.1	Composition.....	64
17.1.2	Meeting periodicity .....	65
17.1.3	Role .....	65
17.2	Independent Monitoring Committee.....	65
17.2.1	Composition.....	65
17.2.2	Meeting periodicity .....	65
17.2.3	Role .....	65
17.3	Trial methodology and management centre .....	66
<b>18.</b>	<b>CONTROL AND MANAGEMENT OF TRIAL DOCUMENTS AND DATA.....</b>	<b>66</b>
18.1	Transmission of data to the trial management centre.....	66
18.2	Monitoring visits .....	67
18.3	Sponsor audit and inspection by the Healthcare Authorities.....	68
18.4	Archiving and storing documents at the end of the trial.....	68
<b>19.</b>	<b>SCIENTIFIC COMMUNICATIONS.....</b>	<b>68</b>
<b>20.</b>	<b>ACCESS TO DATA AND BIOLOGICAL SAMPLES.....</b>	<b>69</b>
<b>21.</b>	<b>INVESTIGATOR OBLIGATIONS .....</b>	<b>69</b>
<b>22.</b>	<b>ANCILLARY STUDIES .....</b>	<b>70</b>
22.1	Pharmacokinetic study of FTC and TDF in plasma, saliva and rectal samples (ancillary study proposed before randomisation – 14 volunteers) .....	70
22.2	Study of the permissiveness to HIV-1 in rectal tissue.....	70
22.3	Study of antiretroviral concentrations in the hair of subjects infected with HIV70	
22.4	Financial study .....	70
22.5	Socio-behavioural study (qualitative section) .....	70
22.6	Study of minority variants of resistance to NRTIs .....	70
22.7	Study of the role of genetic markers on the risk of HIV infection.....	70
22.8	Study of transcriptome in uninfected and infected exposed subjects .....	70
<b>23.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIC REFERENCES .....</b>	<b>71</b>
<b>APPENDICES .....</b>	<b>75</b>	
<b>APPENDIX A: OPINION OF THE EC .....</b>	<b>76</b>	
<b>APPENDIX B: AFSSAPS AUTHORISATION .....</b>	<b>77</b>	

<b>APPENDIX C: INSURANCE.....</b>	<b>78</b>
<b>APPENDIX D: PARTICIPANT INFORMATION LEAFLET AND FORM FOR COLLECTING CONSENT</b>	<b>79</b>
<b>APPENDIX E: REFERENCE DOCUMENT FOR COUNSELLING IN THE IPERGAY TRIAL .....</b>	<b>101</b>
<b>APPENDIX F: SOCIO-BEHAVIOURAL STUDY .....</b>	<b>106</b>
<b>THEMATIC AREAS FOR QUALITATIVE INTERVIEWS - ENROLMENT PROCEDURE .....</b>	<b>106</b>
<b>APPENDIX G: SCREENING AND TREATMENT OF STDs DURING THE TRIAL.....</b>	<b>109</b>
<b>APPENDIX H: ACTIONS TO BE TAKEN IN THE EVENT OF ACCIDENTAL EXPOSURE TO HIV</b>	<b>114</b>
<b>APPENDIX I: MEASUREMENT OF HAIR CONCENTRATIONS.....</b>	<b>115</b>
<b>APPENDIX J: PHARMACOKINETIC STUDY PROTOCOL .....</b>	<b>120</b>
<b>APPENDIX K: RECTAL TISSUE HIV-1 PERMISSIBILITY STUDY PROTOCOL.....</b>	<b>121</b>
<b>APPENDIX L: STUDY PROTOCOL OF MINORITY VARIANTS OF RESISTANCE TO NRTIs IN SUBJECTS INFECTED WITH HIV.....</b>	<b>125</b>
<b>APPENDIX M: STUDY PROTOCOL ON THE ROLE OF GENETIC MARKERS.....</b>	<b>126</b>
<b>ON THE RISK IF HIV INFECTION AND INTERFERENCES WITH THE METABOLISM OF ANTIRETROVIRALS</b>	<b>126</b>
<b>APPENDIX N: PROTOCOL FOR THE TRANSCRIPTOME STUDY IN UNINFECTED AND INFECTED EXPOSED SUBJECTS .....</b>	<b>127</b>
<b>APPENDIX O: ANRS RATING SCALE FOR THE SEVERITY OF ADVERSE EVENTS IN ADULTS (version no. 6 of 09/09/2003).....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>APPENDIX P: BIOLOGICAL SAMPLE BANKS .....</b>	<b>127</b>
<b>APPENDIX Q: LIST OF INVESTIGATIVE CENTRES PLANNED FOR THE INITIAL PHASE.....</b>	<b>127</b>

CONFIDENTIEL

<b>LIST OF ABBREVIATIONS and ACRONYMS</b>
---

Afssaps	French health products and safety agency
ANRS	National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis
CDAG	Anonymous and Free Screening Centre
CIDDIST	STD Information, Screening and Diagnosis Centre
CHUM	University of Montreal Hospital Centre
CMG	Methodology and Management Centre
dATP	Desoxy-adénosine triphosphate
eCRF	Electronic Case report Form
EC	Ethics Committee
FTC	Emtricitabine
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papilloma Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
Inserm	National Institute of Health and Medical Research
PrEP	Pre-exposure Prophylaxis
SAE	Serious Adverse Event
SC	Scientific Committee
SC10	Common Service 10
SPC	Summary of Product Characteristics
STD	Sexually Transmitted Disease
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TRT-5	Inter-associative Treatment & Therapeutic Research Group
TDF	Tenofovir disoproxyl fumarate
TDF-DP	Ténofovir diphosphate

<b>TRIAL CORRESPONDENTS</b>
-----------------------------

**Sponsor**

National Agency for Research on AIDS and Viral  
Hepatitis (ANRS)

101 rue de Tolbiac

75013 PARIS - FRANCE

Tel.: 01 53 94 60 00 - Fax: 01 53 94 60 01

- ANRS Project Manager

Lucie MARCHAND

Tel.: 01 53 94 80 92 - Fax: 01 53 94 60 02

E-mail: [lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

- ANRS Pharmacovigilance

Alpha DIALLO

Tel.: 01 53 94 60 35 - Fax: 01 53 94 60 02

E-mail: [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr)

- Prevention Research

Véronique DORE

Tel.: 01 53 94 60 10 - Fax: 01 53 94 60 02

E-mail: [veronique.dore@anrs.fr](mailto:veronique.dore@anrs.fr)

- Communication

Marie-Christine SIMON

Tel.: 01 53 94 60 30 - Fax: 01 53 94 60 02

E-mail: [marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

**Coordinating Investigator**

Jean-Michel MOLINA, University

Professor/Hospital Practitioner

Infectious and Tropical Diseases Department -

Saint Louis Hospital

1, avenue Claude Vellefaux

75475 Paris Cedex 10

Tel.: 01.42.49.90.66 Fax: 01 42 49 90 67

[jean-michel.molina@sls.aphp.fr](mailto:jean-michel.molina@sls.aphp.fr)

**Drug Supplier**

*Name of the trial reference pharmacist*

*Address*

Tel.: 00 00 00 00 00 - Fax: 00 00 00 00 00

E-mail: *e-mail*

**Pharmaceutical Laboratory**

Gilead Sciences

**Methodology and Management Centre**

INSERM SC10

16 avenue Paul Vaillant Couturier

94807 VILLEJUIF Cedex

Tel.: 01 45 59 51 72 - Fax: 01 46 58 72 93

**- Methodological Coordination**

Jean-Pierre ABOULKER

Tel.: 01 45 59 51 72

E-mail: [jean-pierre.aboulker@inserm.fr](mailto:jean-pierre.aboulker@inserm.fr)

**- Project Manager**

Catherine CAPITANT

Tel.: 01 45 59 51 79

E-mail: [catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr)

**- Statistician**

Isabelle CHARREAU

Tel.: 01 45 59 51 59

E-mail: [isabelle.charreau@inserm.fr](mailto:isabelle.charreau@inserm.fr)

**- Data Manager**

Brigitte GUILLON

Tél. : 01 45 59 51 13

Courriel : [brigitte.guillon@inserm.fr](mailto:brigitte.guillon@inserm.fr)

Françoise EUPHRASIE

Tél. : 01 45 59 52 32

Courriel : [francoise.euphrasie@inserm.fr](mailto:francoise.euphrasie@inserm.fr)

**- Clinical Research Associates**

Nicolas LETURQUE

Tel.: 01 45 59 51 93

E-mail: [nicolas.leturque@inserm.fr](mailto:nicolas.leturque@inserm.fr)

Stéphanie LAFFONT

Tél. : 01 45 59 52 04

Courriel : [stephanie.laffont@inserm.fr](mailto:stephanie.laffont@inserm.fr)

**- Clinical Research Assistant**

Valérie FOUBERT

Tel.: 01 45 59 50 13

E-mail: [valerie.foubert@inserm.fr](mailto:valerie.foubert@inserm.fr)

**- Quality Assurance**

Elisabeth MOREAU

Tel.: 01 45 59 51 73

E-mail: [elisabeth.moreau@inserm.fr](mailto:elisabeth.moreau@inserm.fr)

**Scientific Committee**

Jean-Michel MOLINA, University Professor/Hospital Practitioner  
Infectious and Tropical Diseases Department - Saint Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tel.: 01.42.49.90.66 Fax: 01 42 49 90 67  
[jean-michel.molina@sls.aphp.fr](mailto:jean-michel.molina@sls.aphp.fr)

Bruno SPIRE, MD  
INSERM U912  
23, rue Stanislas Torrents - 13006 Marseille  
Tel.: 04.96.10.28.77 Fax: 04.96.10.28.99  
[bruno.spire@inserm.fr](mailto:bruno.spire@inserm.fr)

Gilles PIALOUX, University Professor/Hospital Practitioner  
Infectious Diseases Department - Tenon Hospital  
4, rue de la Chine - 75970 Paris Cedex 20  
Tel.: 01.56.01.74.12 Fax: 01.56.01.74.38  
[gilles.pialoux@tnn.aphp.fr](mailto:gilles.pialoux@tnn.aphp.fr)

Laurent COTTE, Hospital Practitioner  
Infectious and Tropical Diseases Department, Red Cross Hospital  
103, Grande Rue de la Croix Rousse - 69317 Lyon Cedex 04  
Tel.: 04.26.73.26.56 Fax: 04.72.07.17.50  
[laurent.cotte@chu-lyon.fr](mailto:laurent.cotte@chu-lyon.fr)

Benoit TROTTIER, MD  
Current Clinical Medicine  
1001 de Maisonneuve est, suite 1130 - Montreal, Quebec, Canada H2L 4P9  
Tel.: +1 514 524 3250 Fax: +1 514 524 3831  
[benoit.trottier@lactuel.ca](mailto:benoit.trottier@lactuel.ca)

Mark WAINBERG  
Jewish General Hospital/Lady Davis Institute  
McGill University  
3775 Cote Ste Catherine Road, Room 328A - Montreal Quebec Canada H3T 1E2  
Tel.: +1 514 340 8307 Fax: +1 514 340 7537  
[mark.wainberg@mcgill.ca](mailto:mark.wainberg@mcgill.ca)

Cécile TREMBLAY, MD  
University Hospital Centre of Montreal - Hôtel Dieu Hospital of Montreal  
UHRESS Pavillon Jeanne Mance, bureau 7-355  
3840, rue Saint-Urbain - Montreal, Quebec Canada H2W 1T8  
Tel.: +1 514 890 8148 Fax: +1 514 412 7234  
[c.tremblay@umontreal.ca](mailto:c.tremblay@umontreal.ca)

Jean-Guy BARIL, MD  
Quartier Latin Clinic  
905 boul. René-Lévesque est – Montreal, Quebec Canada H2L 5B1  
Tel.: +1 514 285 5500  
[jgbaril@videotron.ca](mailto:jgbaril@videotron.ca)

Willy ROZENBAUM  
Infectious and Tropical Diseases Department - Saint Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tel.: 01.42.19.47.18 Fax: 01 42 49 90 67  
[willy.rozenbaum@sls.aphp.fr](mailto:willy.rozenbaum@sls.aphp.fr)

Sébastien GALLIEN  
Infectious and Tropical Diseases Department - Saint Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tel.: 01.42.49.45.85 Fax: 01 42 49 90 67  
[sebastien.gallien@sls.aphp.fr](mailto:sebastien.gallien@sls.aphp.fr)

Constance DELAUGERRE, University Lecturer - Hospital Practitioner  
Virology Laboratory, Saint Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tel.: 01.42.49.94.90 Fax: 01.42.94.92.00  
[constance.delaugerre@sls.aphp.fr](mailto:constance.delaugerre@sls.aphp.fr)

Julie TIMSIT  
Sexually Transmitted Diseases Clinic and Biological Centre  
Saint Louis Hospital, Pavillon Lallier  
42, rue Bichat - 75010 PARIS  
Tel.: 01.42.49.99.24 Fax: 01.42.49 49 99  
[julie.timsit@sls.aphp.fr](mailto:julie.timsit@sls.aphp.fr)

Michel MORIN  
Treatments Committee, COCQ-sida  
3500 rue Dorion - Montreal, QC  
Canada H2K 4B6  
[michel.morin@cocqsida.com](mailto:michel.morin@cocqsida.com)

David THOMPSON  
Action Séro-Zéro  
2075, rue Plessis - Montreal  
Canada H2L 4K1  
Tel.: +1 (514) 521-7778  
[david.thompson@muhc.mcgill.ca](mailto:david.thompson@muhc.mcgill.ca)

Joanne OTIS  
Chair of Research in Canada in Health Education  
School of Science Education- University of Quebec - Montreal  
PO Box 8888, succursale Centre-ville  
Montreal (Quebec) H3C 3P8 Canada  
Tel.: +1 (514) 987-3000, extension 7874 Fax: +1 (514) 987-6616  
[otis.joanne@uqam.ca](mailto:otis.joanne@uqam.ca)

Nathalie BAJOS  
INSERM U1018 - CESP  
82 rue du Gal Leclerc  
94276 Le Kremlin Bicêtre  
Tel.: 01.45.21.22.73 / 23.47  
[nathalie.bajos@inserm.fr](mailto:nathalie.bajos@inserm.fr)

France LERT  
INSERM U687 HNSM  
16, av. Paul Vaillant Couturier  
94807 Villejuif Cedex  
Tel.: 01.77.74.74.00 Fax: 01.77.74.74.03  
[france.lert@inserm.fr](mailto:france.lert@inserm.fr)

Gabriel GIRARD  
Medicine, Sciences, Health and Society Research Centre  
CNRS UMR 8169 EHESS - INSERM U750  
Tel.: 01.49.58.36.82



[gabriel.girard@ehess.fr](mailto:gabriel.girard@ehess.fr)

Nicolas LORENTE  
INSERM U912  
23, rue Stanislas Torrents - 13006 Marseille  
Tel.: 04.96.10.28.82 Fax: 04.96.10.28.99  
[nicolas.lorente@inserm.fr](mailto:nicolas.lorente@inserm.fr)

Jean-Marie LE GALL  
AIDES MIRE  
14 rue Scandicci  
93508 Pantin  
Tel.: 06.79.68.60.50  
[jlegall@aides.org](mailto:jlegall@aides.org)

Marie PREAU  
University of Nantes Psychology Department/INSERM U912  
chemin de la Censive du Tertre - 44312 Nantes  
Tel.: 02.40.14.13.04  
[marie.preau@univ-nantes.fr](mailto:marie.preau@univ-nantes.fr)

Isabelle DURAND-ZALESKI  
URCEco Ile de France & Public Health Clinical Research  
Albert Chenevier Henri Mondor Hospital Group,  
51 avenue du maréchal de Lattre de Tassigny - 94010 Créteil France  
Tel.: +33 1 49813674 (direct)+33 1 49814035 (secretary) Fax: +33 1 49 81 36 97  
[isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr](mailto:isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr)

Julien FONSART  
Biochemistry, Saint-Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 PARIS Cedex 10  
Tel.: 01.42.49.49.50 Fax: 01.42.49.92.47  
[julien.fonsart@sls.aphp.fr](mailto:julien.fonsart@sls.aphp.fr)

Gilles PEYTAVIN  
Toxicology and Pharmacokinetic Laboratory  
Bichat Claude Bernard Hospital  
46 rue Henri Huchard - 75877 Paris Cedex 18  
Tel.: 33 1 40 25 80 05 Fax: 01.42.63.58.25  
[gilles.peytavin@bch.aphp.fr](mailto:gilles.peytavin@bch.aphp.fr)

Jean-Pierre ABOULKER, MD  
INSERM SC10  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tel.: 01.45.59.51.07 Fax: 01.46.58.72.93  
[jean-pierre.aboulker@inserm.fr](mailto:jean-pierre.aboulker@inserm.fr)

Catherine CAPITANT, MD  
INSERM SC10  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tel.: 01.45.59.51.79 Fax: 01.46.58.72.93  
[catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr)

Isabelle CHARREAU, MD  
INSERM SC10  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tel.: 01.45.59.51.59 Fax: 01.46.58.72.93  
[isabelle.charreau@inserm.fr](mailto:isabelle.charreau@inserm.fr)

Véronique DORE  
ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tel.: 01.53.94.60.10 - Fax: 01.53.94.60.02  
[veronique.dore@anrs.fr](mailto:veronique.dore@anrs.fr)

Isabelle PORTERET  
ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tél. : 01.53.94.60.10 - Fax : 01.53.94.60.02  
[isabelle.porteret@anrs.fr](mailto:isabelle.porteret@anrs.fr)

Marie-Christine SIMON  
ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tel.: 01.53.94.60.30 - Fax: 01.53.94.60.02  
[marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

Lucie MARCHAND  
ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tel.: 01.53.94.80.92 - Fax: 01.53.94.60.02  
[lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

CONFIDENTIEL

**SIGNATURE PAGE**

**ANRS IPERGAY TRIAL**  
 (Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays)  
**"ON DEMAND" ANTIRETROVIRAL TREATMENT  
 AS PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION  
 IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN  
 IN FRANCE AND CANADA**

AGREEMENT ON THE PROTOCOL: version of |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

APPROVED BY THE Ile de France EC on |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

AUTHORISED BY THE AFSSAPS on |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

**SPONSOR**

**National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis**  
 101, rue de Tolbiac - 75013 PARIS  
 Tel.: 01.53.94.60.00 Fax: 01.53.94.60.01

Represented by Prof. Jean-François DELFRAISSY

Date

Signature

**COORDINATING INVESTIGATOR**

**Prof. Jean-Michel MOLINA**  
 Infectious and Tropical Diseases Department  
 Saint Louis Hospital  
 1, av. Claude Vellefaux - 75475 PARIS cedex 10  
 Tel.: 01.42.49.90.66 Fax: 01 42 49 90 67

Date

Signature

<b>IPERGAY ANRS TRIAL SUMMARY</b>
-----------------------------------

**Complete trial title**

"On demand" antiretroviral treatment as pre-exposure prophylaxis for HIV infection in men who have sex with men in France and Canada.

**Abbreviated title**

ANRS IPERGAY Trial

**Sponsor**

National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS)

**Coordinating Investigator**

Prof. Jean-Michel MOLINA, Infectious and Tropical Diseases Department, Saint-Louis Hospital, Paris

**Rationale**

While the number of new declarations of HIV-positive status has decreased overall in France, this number remains stable, or has even increased in the male homosexual group, with a parallel increase in the incidence of sexually transmitted diseases, which attests to the fact that, in these subjects, there is the persistence of at-risk sexual behaviour as regards HIV. These infections with HIV occur, despite the knowledge of new ways for HIV to be transmitted and the protection offered by condoms. New approaches to the prevention of HIV infection are, therefore, necessary in order to overcome the limits of current strategies. Among the preventative measures that may be proposed to these subjects, pre-exposure antiretroviral treatment (PrEP) deserves evaluation.

**Primary endpoint**

To evaluate a strategy for the prevention of HIV infection, including "on demand" antiretroviral pre-exposure treatment versus placebo in the community of men having sex with men, exposed to the risk of infection with HIV.

**Secondary endpoints**

- To evaluate **the evolution of sexual behaviour and potential at-risk behaviour during participation in the trial.**
- To study **the incidence of HIV according to sexual behaviour**
- To study **the factors associated with the modification of at-risk behaviour during the trial**
- To evaluate **sexual behaviour and the incidence of HIV based on whether participants think that they are receiving the active product or its placebo.**
- To evaluate **the evolution of sexual behaviour and the risk of contamination with HIV** based on whether participants receive or do not receive **intensive counselling.**
- To evaluate **the appropriation of the trial treatment programme by the participant**, his feelings regarding participation in the trial (regarding stress and satisfaction, perception of being on treatment or placebo).
- To evaluate **tolerance to the treatment**, particularly:

- . The incidence of clinical and biological adverse events
- . The evaluation of renal toxicity
- To evaluate **the compliance with the treatment**, using several methods:
  - . Self-questionnaires,
  - . Counting treatment units,
  - . Plasma and hair antiretroviral assays.
- To evaluate **the prophylactic effect of the treatment on contamination with HBV**
- To evaluate **the incidence of other sexually transmitted diseases**
  - . Hepatitis A and C, syphilis, chlamydia infections, gonococcus, herpes, HPV
- To evaluate **the characteristics of infection with HIV in infected subjects**
  - . Frequency of HIV resistance to antiretrovirals
  - . Level of plasma and cell viral load and CD4 lymphocytes at the time of the discovery of infection, six months and twelve months later.
  - . Onset of clinical events related to HIV.

---

### Objectives of ancillary studies

- To study **the pharmacokinetics of FTC and TDF in plasma, saliva and rectal samples (ancillary study proposed before randomisation – 14 volunteers)**.  
This study is aimed at measuring TDF and FTC concentrations in rectal biopsies at different times after taking a Truvada tablet, to be compared to plasma and saliva levels.
- **To study the infectivity of ex vivo rectal cells by HIV.**
- To study antiretroviral concentrations in the blood and hair of patients infected with HIV (at the visit closest to infection with HIV) and to compare them to the concentrations of paired control subjects as part of a case-control study.
- To estimate **costs and, if applicable, the cost-efficacy relationship** of different studied prevention strategies.
- To explore, using a qualitative **study, the motivations, difficulties, behaviour and expectations of participants in the trial** (study on 30 subjects requiring the recruitment of at least 60 participants).
- To study the **minor variants in resistance to NRTIs in subjects infected with HIV.**
- To evaluate the **role of genetic markers on the risk of infection with HIV** (HLA, CD4 polymorphism, CCR5) **and on interference with the metabolism of antiretrovirals.**
- To identify the **genomic signatures associated with protection against infection with HIV-1** by analysing the transcriptome in uninfected and infected exposed subjects.

---

### Methodology

Phase III, multi-centre, comparative, double-blind, randomised study on 2 parallel groups receiving, "on demand", either antiretroviral treatment with Truvada<sup>®</sup>, or the placebo for Truvada<sup>®</sup>, associated with overall prevention (individual support, counselling, HIV and STD screening, condoms, HBV and

HAV vaccines and **post-exposure treatment of HIV infections**).

### Implementation of the trial

For practical and budget reasons, the trial will take place in **two phases** in order to ensure the general feasibility of the study:

- a first enrolment phase for at least 300 volunteers (approximately 200 in France, 100 in Montreal)
- a second phase of 1600 additional volunteers

The first phase of the trial will ensure the possibility for recruitment in France and Canada in the context of PrEP, and to validate the tools put into place as part of the trial to enrol and follow volunteers.

If recruitment is satisfactory, and there is good retention of participants in the trial, other sites will be progressively opened in France and Canada. The success of this first phase will also allow for the financing of the trial to be reassessed and for additional contributions to be solicited.

It is also probable that other countries will be involved in the trial in order to more rapidly reach the level of recruitment called for.

---

### Number of subjects

300 in the 1<sup>st</sup> phase and, if enrolment in the trial is deemed satisfactory, the number of volunteers may be brought up to a total of 1900 participants (950 per group).

---

### Population:

This trial is aimed at adult males who have sex with males and who are HIV-negative, but who are exposed by their sexual relations to the risk of HIV infection.

### Inclusion criteria:

- Age  $\geq$  18 years old
- Male (or transgender) having sex with men
- Not infected with HIV-1 or HIV-2
- Elevated risk of contamination with HIV: anal sexual relations with at least 2 different sexual partners in the past 6 months without the systematic use of a condom
- Satisfactory kidney function with a clearance of more than 60 mL/min (Cockcroft formula)
- ALT  $<$  2.5 ULN,
- Neutrophil granulocytes  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>, haemoglobin  $\geq$  10 g/dl, platelets  $\geq$  150 000/mm<sup>3</sup>
- Negative HBs antigen and negative HCV serology (or negative HCV PCR if positive serology)
- Agrees to be contacted personally, if possible by telephone, SMS or e-mail
- Agrees to the constraints imposed by the trial (visits every 2 months)
- Subject enrolled in or a beneficiary of a Social Security programme (State Medical Aid or AME is not a Social Security programme).
- Signature of the informed consent form.

### Non-inclusion criteria:

- Subject in a stable and exclusive relationship with a person
- Systematic use of a condom during sexual relations
- Expected to go abroad for more than 3 consecutive months or move expected to a city where the study is not being conducted.
- Presence of significant glycosuria or proteinuria  $>$  1+ in the urine dipstick, in the absence of infection.
- Presence of significant haematuria or leukocyturia  $>$  2+ in the urine dipstick, in the absence of infection.

- History of chronic kidney disease, osteoporosis, osteopaenia
- History of pathological bone fracture not related to trauma
- Treatment with Interferon, Interleukin, corticosteroids or antiretrovirals
- Treatment that could inhibit or compete with the tubular secretion of antiretrovirals
- Treatment undergoing investigation
- Intravenous toxicomania
- Subject who is receiving or going to receive a potentially nephrotoxic treatment (long-term anti-inflammatory)
- Gastro-intestinal disease (or chronic nausea or vomiting) disrupting the absorption of treatments
- Positive HBs antigen
- Positive HCV serology with positive HCV PCR
- Life-threatening disease (lymphoma) or other serious disease (cardiovascular, renal, pulmonary, unstable diabetes) that could require treatment that could disrupt adherence to the treatment
- Subject potentially non-compliant

---

## Intervention

### Trial treatments:

- 2 tablets of Truvada<sup>®</sup> or placebo within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before sexual relations)
- then 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including the last sexual intercourse,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

For example, for relations on Friday and Saturday night, start the treatment (2 tablets) on Friday night no later than 2 hours before first sexual relations (or even on Friday afternoon if the relations are planned), continue the treatment (1 tablet) Saturday night and Sunday night, and take the last tablet Monday night.

The tablets will be taken every 24 hours, with 2 hours of leeway before or after the scheduled time.

### Counselling

The subjects in the 2 groups will benefit from counselling according to the RESPECT (41) model at the D0 visit and at the time of every visit during the trial. This support programme (counselling) will include the distribution of condoms and gels free of charge. Additionally, intensive counselling will be regularly offered to all trial participants who would like it.

---

## Follow-up and Evaluations

Subjects will be seen at least one month after the trial enrolment visit, then 1 month later and every 2 months for a medical visit with the evaluation of tolerance to the treatment, STD screening and counselling up to the end of the trial.

**Regularly during the trial and randomly outside of the scheduled visits, in the interval between 15 days after a protocol visit and 15 days before the following visit, contact will be made with each study subject** by telephone (call, text message) or e-mail, in order to promote adherence to the protocol, ensure comprehension of the study, verify tolerance to the treatment and its supply, look for potential signs of primary infection with HIV, provide a reminder of the date, place and time of the next appointment, and also, in order to ensure the proper compliance with the treatment as regards sexual relations and in order to incite the volunteer to complete the "Compliance" form of the behaviour questionnaire on the trial website.

---

**Access to treatment at the end of the trial**

At the end of the trial, if the results are favourable and show a benefit for the therapeutic intervention, another open-label roll-over study will be offered to volunteers who would like to be supplied with Truvada® for a period of at least one year. This open-label study will allow for the evaluation of the incidence of HIV infection, tolerance to treatment and potential modifications in sexual relations with the concomitant transition to the "open-label" administration of Truvada® , which has been shown to be effective during the trial.

---

**Trial schedule:**

Enrolment start date: end of 2011

Duration of the initial phase: 12 months (enrolment of 300 volunteers and follow-up of volunteers during this period)

Duration of the enrolment phase (if transition to the final study phase): 24 months

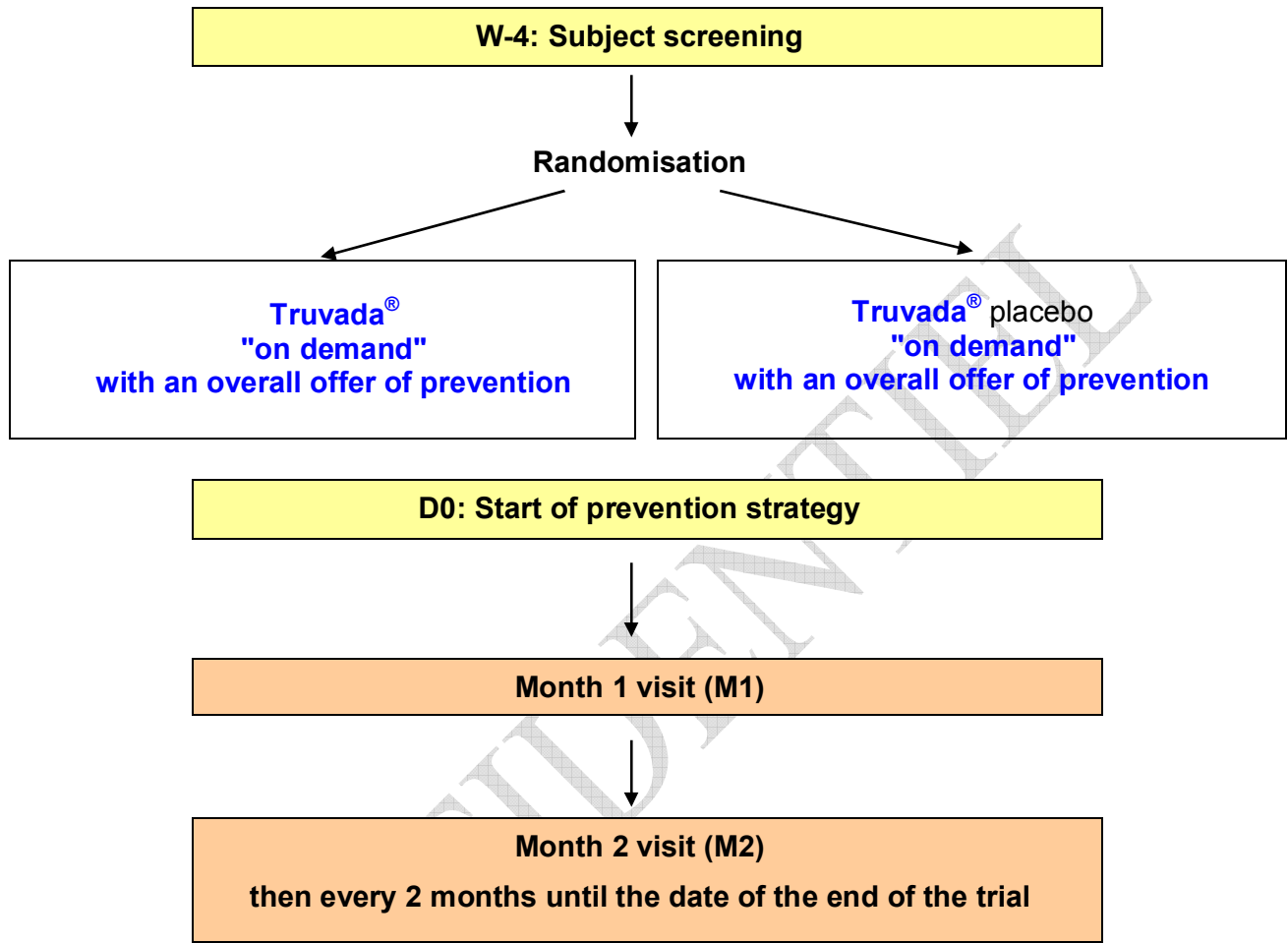
Volunteer participation duration: subject participation duration will be variable. Follow-up as part of the trial will start 4 weeks before enrolment with the pre-enrolment visit and follow-up on treatment will continue until the number of events necessary to analyse the trial have been met, without exceeding 4 years in any case. Based on the hypothesis of the incidence of HIV infection in the trial, the participant follow-up duration may be between 1 and 3 years as part of the final phase.

Total trial duration (initial and final phase): 4 years

CONFIDENTIAL



**IPERGAY ANRS TRIAL DIAGRAM**



## FOLLOW-UP CALENDAR FOR PARTICIPANTS IN THE ANRS IPERGAY TRIAL

VISITS <sup>1</sup>	Pre-enrolment W-4	Randomisation	D0	M1	M2	Visits every 2 months M4, 6, 8, etc. <sup>2</sup>	Annual visits M12, 24, 36	Visit if HIV infection
Consent	X							
Eligibility criteria	X							
Detailed behaviour questionnaire		X					X	
Short behaviour questionnaire					X	X		
Medical events, treatments	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical exam	X	X	X	X	X	X	X	X
Counselling and condoms	X	X	X	X	X	X	X	X
Compliance (Questionnaire, tablet counting)				X	X	X	X	
Hair sample assay (every 4 months) <sup>2</sup>						X <sup>2</sup>	X	X
Dispensing the treatment		X	X	X	X	X	X	
CBC, platelets	X	X					X	
Creatinine, ALT	X	X	X	X	X	X	X	
Urine dipstick (prot, glyco, blood, leuko)	X				X	X	X	
STD screening and treatment	X	X	X	X	X	X	X	X
HBV Serology (HBs Ag, HBs Abs, HBc Abs), HCV Serology (+HCV PCR if serology positive)	X						X <sup>3</sup>	
HAV serology		X						
Syphilis serology (every 6 months) <sup>2</sup>		X					X	
HIV serology	X	X	X	X	X	X	X	X
plasma HIV RNA <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X
Genotype								X
CD4 T Lymphocytes								X
Stored Serum (1 dry 7-mL tube)		X	X	X	X	X	X	X
Stored Plasma (one 7-mL EDTA tube)		X	X	X	X	X	X	X
Whole blood (genetic markers study - HIV cell viral load) (one 7-mL EDTA tube)		X						X
Whole blood (transcriptome) (3 mL in a Tempus tube)		X						X
Socio-behavioural study (recruitment of 60 subjects)		X		X			X	
Pharmacokinetic study (14 subjects) <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>							
Blood volume (mL)	18		45	22	22	22 / 27 <sup>2</sup>	37	44

<sup>1</sup>The duration of participation in the trial is variable (maximum of 4 years), follow-up will be continued according to the same calendar until the end of the trial

<sup>2</sup>Hair samples (at least 2 cm) are performed at M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36 – Syphilis serology is performed at M6, M12, M18, M24, M30, M36.

<sup>3</sup>HBV serology for subjects without anti-HBs Abs at W-4. If a subject is vaccinated against HBV during the trial, perform a control with anti-HB Abs assays

<sup>4</sup>a) If there are doubts concerning a primary infection b) In the event of HIV infection confirmed with serology, a measurement of plasma HIV RNA is performed on the same sample as for the serology and the sample from the previous visit.

<sup>5</sup>Additional 21 mL sample of blood in an EDTA tube. This study will be performed after pre-enrolment and before randomisation.

<b>FOLLOW-UP CALENDAR FOR PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV</b>
--

VISITS	Visit at the time of the HIV-positive diagnosis <sup>1</sup> : V1	V2: 6 months after V1	V3: 12 months after V1	Visits every 6 months after V3, etc. <sup>3</sup>
Medical events, treatments taken	X	X	X	X
Clinical exam	X	X	X	X
Counselling and condoms	X	X	X	X
Recovery of bottles, tablet counting	X			
Hair sample assay (at least 2 cm)	X <sup>2</sup>			
Creatinine, ALT		X	X	X
STD screening and treatment	X	X	X	X
Syphilis serology		X	X	X
HIV serology	X			
Plasma HIV RNA	X	X	X	X
Genotype	X			
CD4 T Lymphocytes	X	X	X	X
Stored Serum (1 dry 7-mL tube)	X	X	X	X
Stored Plasma (one 7-mL EDTA tube)	X	X	X	X
Whole blood (HIV cell viral load) (one 7-mL EDTA tube)	X	X	X	
Whole blood (transcriptome) (3 mL in a Tempus tube)	X			
Blood volume (mL)	41	38	38	31

<sup>1</sup> Upon receipt of the results of a positive HIV serology test, the participant is contacted for a visit as soon as possible; the trial treatment is stopped

<sup>2</sup> The hair sample is not performed if it was performed during the previous visit

<sup>3</sup> These visits will be performed according to the contamination date of the participant and the end date of the trial

## **1. TRIAL JUSTIFICATION**

In its publication on monitoring HIV infections in France in 2008, the National Health Institute estimated approximately 6940 (CI 95%: 6200-7690) new cases of contamination with HIV in France (1). These data are based on the results of a biological test, developed by the national HIV reference centre, which allowed for recent infections dating less than 6 months to be distinguished from new infections with HIV. This number of new contaminations is to be balanced against the number of AIDS declarations during the same period, which was not more than approximately 1550 cases per year in 2008. Therefore, this is an evidence of the insufficiency of current preventative measures for HIV infection in France and of the need to reinforce this prevention. Moreover, whereas this number of new declarations of infections with HIV has decreased overall in France since 2003 in all at-risk groups, it remains stable, or has even increased in the group of male homosexuals, which alone represents 48% of all new contaminations in 2008, or approximately 3320 cases (CI 95%: 2830-3810). This high number of new contaminations with HIV in male homosexuals is related to a parallel increase in sexually transmitted diseases (STD: infections with chlamydia, syphilis), which attests to the fact that, in these subjects, there is a persistence of at-risk sexual behaviour as regards HIV and suggests that, indeed, the number of new HIV contaminations is on the rise. The most recent InVS data confirm these trends with an increase in the number of people who have discovered that they are HIV-positive in 2009, as compared to 2008, in male homosexuals ( $p=0.01$ ). This represents 2500 cases of infection with HIV in male homosexuals (2). These male homosexuals for whom HIV was discovered in 2009 are essentially French in nationality (90%). Nearly one-third of these new contaminations were discovered following a risk that was taken, and the majority is reported in Ile de France and in the French departments in America. The proportion of people under 25 years old has increased (11%), and 38% of people were contaminated by an occasional partner, 26% by an anonymous partner and only 20% by a stable partner (16%: not reported) (2). Therefore, preventative actions need to be continued in this population in which the incidence is estimated at 1% per year, or 200 times the incidence of the heterosexual population (with an estimated 329000 male homosexuals 18 to 69 years old in France). This incidence rate of new contaminations is even estimated at 7.5% (CI 95%: 4.5-10.5%) in homosexuals who frequent Parisian gay social establishments, in the Prevagay survey conducted in 2009 in Paris (3). In this survey, the prevalence of infection with HIV was estimated at 17.7%, and 20% of people infected with HIV did not know they were HIV-positive. Therefore, this incidence of new HIV contaminations in homosexuals in France is worrisome, and shows that preventative actions and specific and new screening methods need to be undertaken in an urgent manner. In fact, this incidence of new contaminations is close to and perhaps higher than that in countries strongly endemic for HIV in sub-Saharan Africa.

The situation is fairly similar in Quebec, where the prevalence of HIV infection has been on the rise between 1997 and 2002, primarily in male homosexuals (4-6). However, the data from the OMEGA cohort have found the figures to be slightly lower than in France, with an incidence of less than 1% (5-6). The last available report (7) in 2009 showed 307 new diagnoses of HIV infections in Quebec (out of 616 infections reported in 2009) and male homosexuals represented 77.7% of new diagnoses, or approximately 200 cases. Furthermore, approximately 15% of male homosexuals infected with HIV ignore the fact that they are HIV-positive, in view of the fact that 13.5% of homosexuals in Quebec are infected with HIV.

New approaches to the prevention of HIV infection are, therefore, necessary in order to consider the limits of current strategies. Among the preventative measures that could be proposed to these people, pre-exposure antiretroviral treatment (PrEP) may find its place (8). In fact, in view of the current failure of vaccination strategies and microbicides, this type of strategy, coupled with other preventative measures (use of condoms, modification of sexual behaviour) would possibly allow for a reduction in the sexual transmission of HIV, such as that performed as part of the maternal-foetal transmission of HIV infection. Several studies are currently underway around the world in order to evaluate this pre-exposure strategy in treating at-risk populations, but few studies concern homosexuals and no studies

are currently being conducted in France or Quebec, even though these two rich countries would a priori be the most likely to implement this type of preventative strategy, if effective.

The first PrEP trial was started in 2004 in 936 women in Ghana, Cameroon and Nigeria and was financed by the Bill and Melinda Gates Foundation and coordinated by FHI (Family Health International) (9). It was a study to evaluate continuous treatment with tenofovir, as compared to placebo. This study allowed the good tolerance of the treatment to be evaluated. No notable clinical or biological side effects were reported during this study, and there was no increase in at-risk behaviour. Only two contaminations have been observed in the tenofovir group, versus 6 in the placebo group, but the number of contaminations was too low to be able to make any formal conclusions regarding the efficacy of this strategy, even if it is probable. Interestingly, no change in sexual behaviour was observed during this study, rather, with a decrease in the number of sexual partners and unprotected relations (10).

More recently, the results of the CAPRISA 004 study were reported, evaluating the efficacy and safety of a tenofovir 1% vaginal gel in preventing HIV infection in South Africa (11). This randomised, double-blind, placebo-controlled study in 889 women, 18 to 40 years old, demonstrated the efficacy of this HIV infection pre-exposure prophylactic strategy for the first time. In fact, the use of the tenofovir gel, applied in the 12 hours before sexual relations, with a second dose applied in the 12 hours after relations, allowed for a 39% reduction (confidence interval of 95%: 6–60%) of the incidence of HIV infection in the tenofovir group, as compared to the placebo group (5.6% vs. 9.1%). This decrease in the incidence of HIV infection was also accompanied by a decrease in the incidence of HSV-2 infection by 51%. The efficacy of the tenofovir gel would have been even better if the compliance had been higher. Finally, during this study, a decrease in the number of sexual relations was observed and there was an increase in the use of condoms in the two arms.

During the last AIDS conference in Vienna, the results of a study sponsored by the United States CDC were also reported, which included 400 male homosexuals (12). This randomised, placebo-controlled study was, in particular, aimed at evaluating the safety of pre-exposure prophylactic treatment with tenofovir 300 mg/day (one tablet per day). During the two years of this study, the clinical and biological safety of tenofovir was shown to be identical to that for placebo, particularly with regard to elevated creatinine or transaminase levels and hypophosphoraemia. This randomised placebo-controlled study did not have the necessary power to evaluate the efficacy of this strategy, but it is interesting to observe that, during the double-blind phase, there were 3 seroconversions for HIV in this study, which were observed in the placebo group, but none in the tenofovir group. Four seroconversions were also observed before the study randomisation phase. Nor was an observation made in this study of an increase in unprotected sexual relations. Therefore, these results are encouraging as regards the safety of PrEP with regard to its probable efficacy.

Finally, the results of the iPrEx study confirmed the proof of concept of the efficacy of PrEP in preventing HIV infection (13). This study, sponsored by NIAID (iPrEx), the Bill and Melinda Gates Foundation and the University of California, recruited 2499 homosexuals in the United States, Brazil, Ecuador, Peru, South Africa and Thailand in order to evaluate the efficacy of a strategy utilising Truvada<sup>®</sup> versus placebo as continuous oral treatment. The results of this study, after a median follow-up of 1.2 years, showed a reduction in the incidence of HIV infection by 44% (CI 95%: 15-63) in the Truvada<sup>®</sup> arm, as compared to in the placebo arm. The efficacy of the strategy seemed directly related to the adherence to the treatment; in fact, it was higher (73%) in volunteers for whom compliance was more than 90%, and only 9% of 34 infected subjects had TDF or FTC that was detectable in the blood (13). The safety of the treatment was reassuring with a low and identical frequency in the two arms in terms of serious events, and only one more elevated frequency of nausea and unexplained weight loss in the Truvada<sup>®</sup> arm. However, there was a higher tendency towards elevated creatinine (2% vs. 1%) in the Truvada<sup>®</sup> arm ( $p=0.08$ ). Moreover, an increase in the use of condoms and a reduced number of partners was observed during the study.

These results, for which the efficacy was not as good as expected (the authors hoped to demonstrate an efficacy of at least 30%) still gave rise to a certain number of questions due to the population that participated in the trial (especially in South America, subjects were very young, many were paid for

sex and consumed significant amounts of alcohol), in which there was two cases of HIV resistance to FTC in two volunteers who were already infected at the time of enrolment in the Truvada® arm, and due to the uncertainty regarding the long-term safety of this strategy and its cost-effectiveness(14). A roll-over study is currently underway in order to evaluate the same open-label strategy in iPrEx participants (iPrEx-OLE) in order to monitor the efficacy and safety over a longer term, as well as the impact of taking Truvada® as an open-label treatment on sexual behaviour, after demonstrating its efficacy as part of the trial.

Finally, at the recent IAS conference in Rome (July 17-21) two other Prep studies were presented confirming in stable serodiscordant couples and heterosexual men and women the safety and efficacy of a continuous pre-exposure regimen using either tenofovir or the combination of tenofovir and emtricitabine, with levels of protection up to 73% (43-44).

For the moment, the results of these trials have been considered still insufficient by the European Healthcare Authorities in order to make this prophylactic treatment available. Research continues in this field, stimulated by these first encouraging results.

In fact, there are several other studies underway throughout the world at the moment to evaluate the efficacy of this antiretroviral-based PrEP strategy in preventing infection with HIV in human subjects. These PrEP trials are aimed at couples with different HIV-statuses, women at a high-risk or intravenous drug users. In all cases the strategies are evaluated based on continuous oral antiretroviral treatment in combination with tenofovir or tenofovir and FTC versus placebo. In certain trials, a tenofovir-based microbial gel is also being evaluated as compared to the daily pill (VOICE trial).

However, unexpectedly, the FEM-PrEP trial, which evaluated oral prophylaxis with Truvada® (1 tablet/day) versus placebo in 1951 women in Africa (Kenya, Tanzania, South Africa) was interrupted prematurely on 18 April 2011 following the recommendations of the trial's independent committee, which considered, in view of a number of contaminations with HIV that were identical in each of the two arms, that it was unlikely that the trial could demonstrate the benefit of prophylaxis with Truvada. These first negative results of a Prep trial with antiretrovirals thereby justify prudence in the generalisation of this strategy (15).

In fact, regardless of the final results of these studies, it is not very likely that a PrEP continuous treatment strategy will be used in practice, considering the constraints of permanent antiretroviral treatment, its potential adverse effects and its cost.

In reality, it seems more pertinent to evaluate a PrEP "on demand" strategy, in sync with sexual exposure, since this is the manner in which PrEP will probably be taken by subjects if it should become available. Furthermore, this type of strategy is proposed in order to prevent malaria, wherein the prophylactic treatment is only administered during the period in which the person is probably exposed to the risk of infection, all while recommending mosquito bite prevention or anti-mosquito creams. Even though it is possible for an "on demand" prophylactic treatment to be intrinsically less effective than continuous prophylactic treatment, adherence to and tolerance of this type of strategy may be better with a more attractive benefit-risk and cost-efficacy ratio.

In addition, the data obtained in animals is in favour of the efficacy of this type of intermittent PrEP strategy. In fact, continuous or intermittent antiretroviral treatment animal models have demonstrated the efficacy of this type of strategy in preventing HIV transmission after repeated rectal inoculation. In this model (16), the macaques receiving oral or subcutaneous treatment combining tenofovir and emtricitabine had a reduced risk of infection with HIV as compared to untreated macaques. The same team evaluated, still in animal models, new intermittent oral pre-exposure treatment strategies with Truvada® (17). Recent data on these trials has shown that, with intermittent treatments administered 1 to 3 days before and 2 hours after rectal inoculations, effective protection for animals was obtained, which was at least as good as with continuous treatment (17). Moreover, animals contaminated despite this prophylactic treatment were infected in a delayed manner, with low viraemia peaks as compared to animals that had not received any treatment, and which did not present with antiretroviral resistance mutations. Finally, these same authors showed very good efficacy with the strategy associating a double dose of Truvada® two hours before inoculation with another dose administered

24 hours after viral inoculation, only one of 6 infected animals having been contaminated (this animal had TDF and FTC concentrations that were lower than others, leading to the suspicion of a lesser degree of product absorption). In these studies, it was also observed, after taking a single tablet of Truvada<sup>®</sup>, that there was a very rapid (2 hours) detection of TDF and FTC in the plasma at the intracellular level (PMBC), and diffusion in the rectal secretions that was very satisfactory 2 hours after the administration of the treatment for FTC and after 24 hours for TDF (17). In rectal biopsies, TDF-DP is detectable 2 hours after it is taken, but it reaches elevated concentrations after 24 and 48 hours, until 7 days later. However, no correlation has been observed between TDF and TDF-DP concentrations (blood or tissue) and protection against infection; the dATP/TDF-DP ratio seems to play a more significant role (18). It also seems that the administration of one dose of Truvada<sup>®</sup> during post-exposure is essential to protecting animals.

Additionally, intermittent PrEP trials are currently being conducted in the United States and a first feasibility study on 150 couples with different HIV statuses is about to start in Uganda, under the aegis of the International AIDS Vaccine Initiative. This study is not powered to show efficacy of the intermittent strategy, but will provide information regarding safety, acceptability and adherence to this type of intermittent PrEP strategy (two tablets of Truvada<sup>®</sup> per week and after sexual relations).

Two other intermittent PrEP trials have also been started:

- HPTN 066: Intensive pharmacological study to measure TDF/FTC concentrations in sexual secretions and ano-genital tissue (60 participants in the US)
- HPTN 067: Evaluation of the acceptability and adherence to the PrEP regimens at fixed intervals based on a cohort of approximately 360 people in Africa and Thailand.

These intermittent PrEP trials are not efficacy trials, but rather preliminary studies to conduct a phase III trial.

Therefore, it seems desirable to implement in France and Quebec a study aimed at demonstrating that an "on demand" pre-exposure antiretroviral treatment can help reduce the risk of the transmission of HIV in the male homosexual community exposed to a high risk of HIV contamination. The implementation of this study will also allow for the design and launch of the logistics necessary to perform this type of prevention, if this PrEP strategy or other strategies developed later prove to be effective. This study will be conducted in two phases in order to assess recruitment possibilities, with a first phase enrolling approximately 300 volunteers (200 in France and 100 in Montreal) and a second phase enrolling 1600 additional volunteers.

The trial's independent committee will be in charge of making recommendations to the Scientific Committee and ANRS regarding the pertinence of continuing the study, based on the data that will be available during the trial and at the end of other PrEP trials.

### **Proposed therapeutic strategy**

Therefore, it appears reasonable to evaluate taking "on demand" antiretroviral treatment based on the time of the at-risk relation. The efficacy of this strategy will be evaluated as part of a double-blind randomised clinical trial comparing an "on demand" antiretroviral treatment to placebo. The total duration of this trial will be determined based on the cumulative number of events (contaminations) sufficient for a reliable statistical analysis. The size of the sample was calculated so as to predict a follow-up duration, varying for each participant from 1 to 3 years, based on the date of recruitment in the trial.

In most PrEP trials currently underway, Truvada<sup>®</sup> taken orally (association of tenofovir and emtricitabine) is evaluated as compared to a placebo. The advantage of such a strategy is that a lot of data are available on the safety of this treatment in a large population of HIV-negative subjects. In subjects infected with HIV, this treatment is well-tolerated, with a risk of long-term renal toxicity that is particularly limited if envisioned as an "on demand" treatment. Tenofovir and emtricitabine are, moreover, molecules with few drug interactions. Finally, animal models have validated this type of therapeutic strategy in macaques (16-18). Therefore, it appears reasonable to maintain "on demand"

Truvada<sup>®</sup> as part of the therapeutic regimen, which is also a tablet that is relatively easy to absorb for subjects and thereby facilitates the compliance with this strategy. The data available in continuous PrEP trials with tenofovir are reassuring in this regard (9, 12, 13).

The choice of these molecules also rests on their long intra-cellular half-life, the FTC-TP and tenofovir-DF, all having an intra-cellular half-life of 40 to 180 hours, respectively, in men, which suggests the possibility of prolonged activity when the treatment is administered at the time of at-risk relations (19-21). Additionally, as was demonstrated in animal models (see above), elevated concentrations of FTC-TP and TDF-DP are observed in PBMC in the circulating blood, in 1 to 4 hours following oral administration in human subjects. Recent data also confirm the good diffusion in the rectal and vaginal tissue of FTC and TDF after a single dose of Truvada<sup>®</sup>, but the concentrations of FTC-DP that persist for a long time (10 days) in PBMC are only detectable for approximately 2 days in the rectal and vaginal tissue. For TDF-DP, elevated concentrations persist for 14 days in all tissue (22).

This study, after a single dose of Truvada<sup>®</sup> has also shown detectable plasma concentrations of TDF and FTC 14 days after taking a tablet, which could allow for these assays to be used as a measurement of compliance. Furthermore, data from another study presented by the CDC showed that, in a PrEP trial, the benefit of the hair assay for TDF, for which the acceptability is good (88%) and the sensitivity is sufficient (46/47 subjects had detectable concentrations, which were, moreover, clearly correlated to counting tablets and plasma levels (23, 24)). These assays will also ensure that subjects in the placebo group do not receive TDF or FTC outside of the study.

A pharmacological sub-study will also be proposed to 14 subjects in order to measure concentrations of TDF and FTC in the blood, saliva and rectal tissue (rectal biopsies) in the 24 hours after taking two Truvada<sup>®</sup> tablets. Volunteer subjects for this study will be asked at different times after taking the two Truvada<sup>®</sup> tablets (0, 30 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h) to have blood, saliva and rectal biopsies collected. Each subject will only have a rectal biopsy once, so that two subjects will be assessed at every point. The measurement of FTC and TDF concentrations in the biopsies will be completed by an ex vivo infectivity study of rectal biopsies with HIV in order to define to what extent the measured concentrations may be capable of blocking the HIV infection.

In addition, tenofovir and emtricitabine both have excellent antiviral activity on the hepatitis B virus (HBV) and are used in treating chronic hepatitis B (25). HBV is transmitted according to the same methods as HIV and also represents a frequent infection in homosexual males; the trial will offer the opportunity to study the potential reduction in the incidence of HBV in participants randomised in the Truvada group. This efficacy study of PrEP on HBV will also be one of the secondary endpoints of the trial, which will be analysed for all participants taking in account HBV vaccination that will be offered to them systematically.

However, the question remains as to whether HIV prophylaxis could rely on an antiretroviral treatment that is potentially stronger, in order to improve its efficacy even more without decreasing its safety or constraints. With nevirapine the experience has been greater in terms of its prophylactic use for maternal-foetal transmission in pregnant women. Its half-life, which is close to 60 hours after a single dose of nevirapine (25-30 hours in the case of daily administrations) and which will allow elevated plasma levels to be reached (400-500 times the CI50 of the virus) is, in this regard, an asset (26-29). A phase II study evaluating the use of nevirapine as pre-exposure treatment in 33 high-risk subjects has not shown evidence of a tolerability problem, even with repeated administration (1 to 2 times per week or 1 day out of 2 over 12 weeks) (26). In particular, no elevated levels of transaminase have been observed in the group receiving 1 dose per week (n=12), including in a subject infected with HCV with transaminase levels of 5 N at the time of enrolment in the study. The risk of such a strategy in the event of failure is, however, exposing subjects to a virus presenting with resistance mutations to both emtricitabine (M184V mutation) and non-nucleoside analogues. On the other hand, the risk of the emergence of the K65R mutation appears low if one refers to the GILEAD 934 trial on Truvada and efavirenz versus Combivir and efavirenz (30). However, efavirenz does not appear to be a molecule that can be used in prophylaxis due to its neurosensorial adverse effects that are very



common at the start of treatment. Moreover, the safety of nevirapine is not optimal and hypersensitivity reactions or toxic hepatitis are feared, as sometimes observed in subjects infected with HIV, particularly when CD4 levels are high, which is the case in our subject population. For these reasons, we did not select nevirapine as part of the therapeutic strategy.

Other molecules may be associated with Truvada<sup>®</sup>. Raltegravir or atazanavir may seem interesting, but the number of tablets becomes greater, experience as part of prophylaxis is limited and, above all, their short half-life represents a theoretical obstacle to their discontinuous use. Recent data shows the good efficacy of maraviroc as a gel in preventing viral infections vaginally in monkeys (31), and maraviroc diffused very well in humans at the rectal and vaginal levels with concentrations that are 10 times higher than in the blood (32). However, there again, due to the short half-life requiring two daily administrations, possible infection with the tropism X4 virus, and safety that is still not completely known over the long-term, it does not seem like a good idea to combine maraviroc and Truvada<sup>®</sup> in our study.

The Quad treatment taken as a single dose, developed by Gilead and in combination with TDF, FTC, elvitegravir and a new booster may be interesting, but there again, the safety data are too limited to envision this prophylactic strategy in uninfected subjects.

Theoretically, there are several ways of administering "on demand" or intermittent PrEP, and relatively few elements are currently available to make a choice.

In the IAVI study in Uganda, intermittent PrEP is used to evaluate treatment with Truvada<sup>®</sup> with one tablet twice a week and after sexual relations.

Intermittent PrEP animal models are very useful in order to try to configure an intermittent PrEP regimen in human subjects. Moreover, TDF and FTC pharmacokinetic data allow for intermittent prophylaxis to be envisioned, in view of their long-term intracellular half-life of 40 to 180 hours, respectively, for emtricitabine and tenofovir in human subjects (19-21). The plasma half-lives are generally 10 h long for emtricitabine and 17 h for tenofovir with the excellent diffusion of these molecules in all compartments. Moreover, peak plasma concentrations are obtained 1 to 3 hours after the administration of one tablet, with a probable concomitant intracellular peak concentration. The first pharmacokinetic study data as part of the intermittent PrEP trials also confirm the rapid diffusion of these molecules and their phosphorylated derivatives in the tissue, particularly in the rectal and vaginal tissue, making attractive molecules for this PrEP strategy. However, in the absence of a clear correlation between the intracellular concentrations of these molecules and their efficacy in preventing contamination with HIV, there is a zone of uncertainty in terms of the best regimen to be used. Moreover, the proposed regimen must be sufficiently simple and practical so that it can be adopted and applied by the largest number of subjects.

Therefore, in this trial, we have chosen a pragmatic and easy-to-follow prophylactic regimen for subjects for whom the risk of HIV infection is intermittent.

It appears necessary to start prophylaxis before exposure to risks, to continue it inasmuch as the subject is exposed, and to take the last dose after the last sexual relation.

In this study, we considered that subjects did not need prophylaxis except based on their sexual activity.

Recent epidemiological studies in Thailand in homosexual males contain several elements that allow for the justification of the evaluation of such "on demand" treatment strategies. In fact, in this population of homosexual males, sexual activity was concentrated over 1 or 2 days per week (70%), more often on Saturday and Sunday. In more than 70% of cases, this sexual activity was also planned, which allowed for the validation of a pre-exposure treatment administered a few hours before sexual relations (33, 34).

Similar data are available in France, based on which the survey conducted by AIDES in 2009 was performed, on a sample of 462 HIV-negative people. More than half of people plan their sexual relations several hours in advance, which is most often on Saturday and Sunday. Similarly, more than 40% of people interviewed were interested in participation in such a study.

After taking all of this into consideration, we have proposed the following regimen for "on demand" PrEP:

- 2 tablets of Truvada<sup>®</sup> or placebo within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before sexual relations)
- then 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including after the last sexual intercourse,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

**These last two doses of Truvada taken after sexual relations are crucial and participants will be reminded of its importance.**

For example, for relations on Friday and Saturday night, start the treatment (2 tablets) on Friday night no later than 2 hours before first sexual relations (or even on Friday afternoon if the relations are planned), continue the treatment (1 tablet) Saturday night and Sunday night, and take the last tablet Monday night.

The tablets will be taken every 24 hours, with 2 hours of leeway before or after the scheduled time.

With regard to the following periods of sexual activity, the regimen will be resumed and a double dose will need to be taken before first sexual relations, unless the last dose of Truvada<sup>®</sup> was **less than one week prior**, in which case a single dose will be sufficient.

This loading dose is justified by the results obtained in animals. This is a usual strategy in infectious diseases when it is desirable to reach effective concentrations of a drug as quickly as possible. This was verified with FTC (20). A pilot study performed by Gilead (Study 901) evaluated a double dose of tenofovir as part of the phase II escalating-dose trial on 8 subjects who each received 27 days of TDF at a dose of 600 mg/day with good tolerance (35). A double dose of Truvada<sup>®</sup> has also been used in the ANRS TEMAA prophylaxis trial for maternal-foetal transmission of HIV with good tolerance after a single administration (36), as well as in another clinical trial (Tenoplus), in which 10 subjects in failure received, for 4 weeks, a double dose of TDF with correct tolerance, with one subject, despite this, developing Fanconi syndrome after two weeks of treatment, but 4 patients had good virologic response at 4 weeks and continued the double-dose treatment with good tolerance for 24 total weeks (37).

**Attentive safety follow-up** must thereby be performed during this trial, and volunteer subjects must, of course, be informed of the data available in this trial and outside of this trial, particularly if new information regarding the safety of the strategy becomes available. The trial independent committee will oversee everything, particularly participant safety.

### **Justification of the placebo**

This is an essential point of discussion in the project.

In fact, the current protocol is based on the concept of the efficacy of continuous PrEP with Truvada<sup>®</sup> provided in the iPrEx trial, but is considering that this result will not lead to the provision of Truvada<sup>®</sup> as prophylactic treatment, since other potentially more effective prophylactic treatments have not been validated and, in particular, intermittent PrEP regimens. Moreover, the results of iPrEx are not very easily extrapolated to a European/Canadian population that is well-informed and with easy access to post-exposure prophylaxis regimens in particular. .

In fact, the efficacy of Truvada<sup>®</sup> provided every day as part of the iPrEx trial has been shown to be lower than investigator predictions (to demonstrate at least 30% efficacy), since the efficacy was observed in only 44% with a confidence interval going from 15 to 63% in terms of efficacy. Moreover, the efficacy of the strategy varies strongly with compliance, and continuous daily treatment has a

higher risk of poor compliance. This failure of adequate level of compliance of a continuous prophylaxis strategy may also explain the negative results of the Fem-PrEP trial. Therefore, intermittent regimens are particularly interesting to evaluate and the trial that we have proposed is the only one to evaluate an intermittent prophylaxis regimen **with an efficacy objective** in a population of male homosexuals.

We think that the best way to evaluate an "on demand" PrEP regimen is as part of a **randomised placebo-controlled trial**, and this is for three main reasons.

- 1- The efficacy of the prevention strategy with Truvada<sup>®</sup> as continuous treatment is, at best, modest (15%-63% in iPrEx) and cannot currently constitute a reference strategy, particularly in a European and Canadian context, which is very different from that in South America, where the iPrEx trial was conducted (very young homosexuals, strong proportion were paid for sex, little use of post-exposure treatments). This prudence with regard to the efficacy of this strategy is justified by the negative results of the Fem-Prep trial, even if these were obtained in another context and in women.
- 2- A placebo-controlled trial allows for blinding to be maintained while on treatment and justifies special attention with regard to participants in terms of strategies to reduce risks. As a result, it is probable that, as with other trials conducted with placebo, a decrease in at-risk behaviour will be observed in our study. The risk of a relaxing of inhibitory behaviour appears higher in an open-label trial.
- 3- As part of a non-inferiority trial comparing continuous treatment with intermittent treatment, more than 20,000 participants need to be included, without in any case guaranteeing that the efficacy of the intermittent prophylactic treatment can be demonstrated in cases of non-inferiority established with continuous treatment. In fact, there is the risk that participants in the continuous group will take their treatment intermittently, which cannot be ignored and could affect the administration procedures in the two groups that may become pretty similar, so that non-inferiority can be established, regardless of the level of protection, including none, provided by the treatment.

Furthermore, it appears difficult today to envision the long-term continuous use of PrEP due to the problems of compliance, safety and cost.

It is important for us to evaluate PrEP regimens other than continuous treatment, and, more particularly, that of intermittent PrEP, since this is probably the manner in which PrEP will be taken by subjects. Additionally, for subjects with sexual relations that are only concentrated on certain days of the week, it appears logical that they not be administered continuous treatment.

Also, inasmuch that PrEP is not currently available, it seems acceptable to propose a placebo-controlled trial, specifically informing volunteers of the potential risks and benefits of their participation in the trial, reminding them of the methods of prevention that have already been proven (condoms, modification of sexual behaviour, post-exposure treatment). The trial independent committee will play a crucial role in periodically re-evaluating the pertinence and continuation of the protocol, based on the trial data and other studies.

The use of a placebo is also important for other reasons. Firstly, participants and investigators will be blinded, which is important in order to decrease bias during the study. In fact, without placebo, there is a risk of the modification of at-risk behaviour, depending on the treatment group, introducing bias that makes the interpretation of the results impossible, making a double-blind trial essential for an objective evaluation. Secondly, the use of a placebo will help participants understand that the prophylactic efficacy of Truvada<sup>®</sup> in HIV infection is not absolute in any way; they must continue to protect themselves in order not to be contaminated (there may be a risk, for example, in an open-label trial that subjects on prophylactic treatment believe that they are protected and continue uninhibited behaviour). Consequently, they are in exactly the same position as participants in a trial for the preventative HIV vaccine. Finally, this type of placebo-controlled design allows for a better evaluation

of the safety of this strategy, since the reporting of adverse effects associated with the treatment will be done without knowing the treatment group. In view of the proposed treatment regimen, it is essential that the safety of the strategy be ensured, and that the placebo comparison prevents, for example, the bias of declarations of adverse effects by the doctor or subject, based on the knowledge of the treatment arm.

Finally, if an observational cohort for intermittent PrEP had been proposed, the results will be difficult to interpret because they may not allow for conclusions to be made with regard to the efficacy of this strategy. So, it appears essential that these PrEP strategies continue to be evaluated in order to determine those that are the most effective and in order to confirm the results of the first studies. In fact, it should be recalled that the objective of these studies is to reduce the incidence of new contaminations with HIV in this high-risk group, which is homosexual males in France and Quebec. Therefore, the proposed placebo-controlled regimen, even if not ideal, seems the most appropriate manner by which to evaluate a partial prevention strategy, such as intermittent PrEP, in order to obtain clear and unbiased results.

It still needs to be demonstrated that these trial conditions remain sufficiently attractive, and that volunteers may be recruited in a sufficient number. It is for this reason that the trial has been planned with a first feasibility phase, in order to make sure that it is actually possible to recruit 300 volunteers.

### **Counselling and other components of preventative intervention**

The preventative treatment is included in an intervention that entails standard preventative interventions, with a community component and an individual component; the first entails information, screening and healthcare acts, standardised counselling at each visit and the second motivational interviews. The evaluation methods of the trial are with regard to identifying the effects of these components.

### **Research socio-behavioural issues**

The potential future provision of preventative, on demand treatment is not without numerous socio-behavioural issues. It is important to emphasise that this type of protocol ensures that subjects will not know whether or not they are taking an effective treatment and this question will regularly be asked during the trial. Therefore, the responses to the research questions and hypotheses below will be limited, with validity only being applicable to subjects participating in prevention trials. However, the data will not only be useful for interpreting the main results of the trial, but also, if the efficacy hypothesis has been proven, for the implementation of a future observational cohort on subjects taking PrEP in daily life.

The first issue is with regard to compensation for at-risk behaviour, stemming from a population perspective of a lesser degree of public health benefit, despite the partial protection provided at the individual level. In the literature, at-risk compensation has essentially been envisioned as behavioural inhibition, measured by a decrease in condom use. The analyses of PrEP trials that have already been conducted on women exposed to HIV or in homosexuals have not demonstrated an increase in terms of at-risk behaviour, but these were placebo-controlled studies (9, 11, 13). Using the rate of the systematic use of condoms as a risk compensation indicator, previous PrEP trials have not, however, shown a negative impact of the trial on this marker. Nevertheless, compensation should consider variables other than only the systematic use of condoms, notably for people who may enter this trial who have an a priori risk of having greater difficulties in observing preventative standards. Compensation can be expressed in terms of the modification of sex networks, a greater number of partners, or a greater diversity in style of partners, as well as changes in practices: adopting more at-risk practices or the abandonment of strategies for the partial reduction of risks.

The second issue is that of adherence to the treatment, particularly the regimen time-line as regards risk-taking. There may be several types of difficulties and they may tie into those with people living with HIV:

- Forgetting: notably in cases of difficulty anticipating the risk or forgetting to take it after exposure
- Errors in terms of respecting the indicated regimens, particularly as regards time-lines, and in the case of repeated exposure, during a second short-term period
- Dosage errors (under- or over-dosage)

The third issue is that posed by the provision of a preventative treatment that is the re-appropriation of the treatment in practice based on the perception of the subject's risks. It is possible that subjects take recourse to an "on demand" treatment and do not systematically use it before all exposure. This issue is different from that of the traditional adherence to a treatment. It is with regard to determining whether, based on the perception of the potential risk and the context of the sexual relations, subjects decide to use the treatment, in addition to or as a replacement for condoms. In other terms, the context of taking risks, the preferences in terms of sexual practices, may represent factors that cause certain subjects to choose to use a treatment or not, or to reserve it for certain partners or for certain practices.

Finally, the fourth issue is the role of the motivational interviews. Separate from standard counselling, which will systematically be included in the trial, an in-depth counselling with a motivational approach will be proposed, but will it be put into practice? Do subjects who use this counselling have different characteristics in terms of exposure to risk? Is recourse to counselling associated with greater reinforcement of the use of condoms, better compliance or better recourse to the treatment?

In order to respond to these questions, the socio-behavioural section will entail a quantitative section using self-questionnaires and a qualitative section that will be conducted on a sub-group of volunteers; it will involve interviews conducted on 30 subjects in order to understand their experience during the intervention.

### **Cost-efficacy relationship of different studied prevention strategies**

The estimate of costs and, if applicable, the cost-efficacy analysis of PrEP strategies (including the monitoring cost necessary for PrEP safety) and counselling will be performed in this study by a specialised team who will take into consideration the costs of these prevention strategies and those of HIV infection (cost of treatments, biological and medical follow-up, hospitalisation, lost working time) and other STDs.

This cost analysis will be essential to validate this type of preventative strategy, and in order to allow official recommendations to be made.

## **2. COMMUNITY ANCHORING**

Since spring 2009, the first community anchoring has been organised around the inter-association group TRT-5, which has been associated with ARNS clinical research since 1993 and the Canadian AIDS organisation COCQ-Sida. The AIDES association is also a key partner in the project, since it has been involved in drawing up the protocol from the very beginning, and will play an important role in making the gay community aware of this project, helping to recruit volunteers using preventative actions that have already been carried out by this association in gay bars and clubs, and supporting the participants taking part in the trial.

As part of its investment in the trial development group, TRT-5 has set up a “PrEP ad hoc group”<sup>1</sup>, with the aim of including prevention groups from the gay community in its work and organising the collection of opinions and attitudes of the main parties involved in the IPERGAY ANRS trial. This work has culminated in the implementation of a community consultation on the trial, which aims to provide information about the project, ensure that the challenges are appropriate, enable a collective voice to be heard, and finally collect the opinions of those who are concerned directly and the opinions of HIV/AIDS and gay/LGBT organisations<sup>2</sup>. The aim was to relay these opinions to the trial development group and to ANRS, and to make this information available to the public. This approach, funded by the ANRS, involved setting up fifteen or so exchange areas, both actual and online, about oral PrEP among men having sex with men. A summary report was produced<sup>3</sup>, which recommended in particular that an Associative Committee of people from the gay communities be set up to support the IPERGAY ANRS trial.

### **Associative Community Committee**

Following this community consultation, ANRS set up an Associative Committee from the HIV/AIDS and LGBT communities, with the aim of supporting the work on the IPERGAY ANRS trial in both the protocol finalising phase and then during the trial itself.

The aim of setting up this group is to try to understand better the needs and expectations of the community and to refine the implementation of the trial based on the experience of these community representatives as a way of improving the feasibility of the trial.

### **Roles and aims of the Committee:**

The aims of the Associative Community Committee are:

- to be informed regularly about how the project is progressing and to advise the scientific committee so that the IPERGAY ANRS trial reflects as closely as possible the experiences of men having sex with men;
- to provide critical evaluation of the trial, its progression and its implementation (trial regimen, proposed communication, information about the trial, recruitment, support for trial participants, information and consent, participant safety, post-trial preparation);
- to share on-the-ground difficulties such as those reported by local organisations and by the persons concerned;
- to be a point-of-call for participants of the trial in question.

The opinions and suggestions of the Committee about the implementation of the trial are both informed and independent. A free publication space is available to the Committee on the website that has been set up for the trial.

### **Committee composition/Membership:**

The Committee is made up of associations, which can appoint representative(s) to sit on the Committee.

The associations which are *directly involved* in the trial (as part of the trial’s Scientific Committee and its working groups or involved in the active recruitment or support of trial participants) cannot be members of this Committee. This could cause a conflict of interest which could be prejudicial to protecting the interests of the participants.

In the first instance, this Committee is made up of the following associations and groups of associations: Act Up-Paris, Action Santé Alternative, ALS, AMG, Boucle Rouge, Dialogai, Fédération LGBT, Flamands Roses, Forum Gay et Lesbien de Lyon, Groupe interassociatif TRT-5, HM2F, Inter-LGBT, J'En Suis, J'Y Reste-Centre LGBTIF de Lille, Keep Smiling, LGP Lyon, LGP Marseille, Rimbaud, SNEG, Warning.

<sup>1</sup> TRT-5, Act Up-Paris, Action Santé Alternative, Coalition internationale Plus, Keep Smiling, Sidaction, Sida Info Service, SNEG

<sup>2</sup> Lesbian, gay, bisexual and transgender

<sup>3</sup> <http://www.trt-5.org/article328.html>

The Associative Committee of the IPERGAY ANRS trial may be joined by other associations who express their wish to join this Committee to the Co-ordinating Investigator or to the Director of ANRS.

#### How the Committee works:

Decisions made by the Committee are based on the consensus of its members. The decision that is voted on and made is designed to be the solution of last resort.

Each association represented on the Committee can appoint two persons (one appointed member and one deputy). One person cannot represent more than two organisations on the Committee.

The representatives of the member associations must ensure that they can bring the opinions of their organisations to the Committee in such a way that the Committee's discussions and decisions run smoothly and quickly and in response to these positions. Each member can, however, request that he/she asks for advice from his/her organisation about the position that should be adopted, by agreeing to report back quickly and within a timeframe that is agreed by the Associative Committee on a case-by-case basis.

### **3. ENDPOINTS**

#### **3.1. PRIMARY ENDPOINT**

To evaluate a strategy for the prevention of HIV infection, including "on demand" antiretroviral pre-exposure treatment versus placebo in the community of men having sex with men exposed to the risk of infection with HIV.

#### **3.2. SECONDARY ENDPOINTS**

- To evaluate **the evolution of sexual behaviour and potential at-risk behaviour during participation in the trial.**
- To study **the incidence of HIV according to sexual behaviour.**
- To study **the factors associated with the modification of at-risk behaviour during the trial.**
- To evaluate **sexual behaviour and the incidence of HIV based on whether volunteers think that they are receiving the active product or its placebo.**
- To evaluate **the evolution of sexual behaviour and the risk of contamination with HIV** based on whether participants receive or do not receive **intensive counselling.**
- To evaluate **the appropriation of the trial treatment programme by the participant**, his feelings regarding participation in the trial (regarding stress and satisfaction, perception of being on treatment or placebo).
- To evaluate **tolerance to the treatment**, particularly:
  - . The incidence of clinical and biological adverse events.
  - . The evaluation of renal toxicity
- To evaluate **the compliance of treatment**, using several methods:
  - . Self-questionnaires,
  - . Counting treatment units,
  - . Plasma and hair antiretroviral assays (35, 36),

- To evaluate the prophylactic effect of the treatment on **contamination with HBV**
- To evaluate **the incidence of other sexually transmitted diseases**
  - . Hepatitis A and C, syphilis, chlamydia infections, gonococcus, herpes, HPV
- To evaluate **the characteristics of infection with HIV in infected subjects**
  - . Frequency of HIV resistance to antiretrovirals
  - . Level of plasma and cell viral load and CD4 lymphocytes at the time of the discovery of infection, six months and twelve months later.
  - . Onset of clinical events related to HIV.

### 3.3. OBJECTIVES OF ANCILLARY STUDIES

- To study **the pharmacokinetics of FTC and TDF in plasma, saliva and rectal samples (ancillary study proposed before randomisation – 14 volunteers)**.  
This study is aimed at measuring TDF and FTC concentrations in rectal biopsies at different times after taking a Truvada tablet, to be compared to plasma and saliva levels.
- To study the infectivity of ex vivo rectal cells by HIV.
- To study antiretroviral concentrations in the blood and hair of patients infected with HIV (at the visit closest to infection with HIV) and to compare them to the concentrations of paired control subjects as part of a case-control study.
- To estimate **costs and, if applicable, the cost-efficacy relationship** of different studied prevention strategies.
- To explore, using a qualitative **study, the motivations, difficulties, behaviour and expectations of participants in the trial** (study on 30 subjects requiring the recruitment of at least 60 participants).
- To study the **minor variants in resistance to NRTIs in subjects infected with HIV**.
- To evaluate **the role of genetic markers on the risk of infection with HIV** (HLA, CD4 polymorphism, CCR5) **and on interference with the metabolism of antiretrovirals**.
- To identify **the genomic signatures associated with protection against infection with HIV-1** by analysing the transcriptome in uninfected and infected exposed subjects.

## 4. METHODOLOGY

### 4.1. EXPERIMENTAL PLAN

This is a phase III, multi-centre, placebo-controlled, double-blind, randomised study to evaluate the efficacy and safety of "on demand" prophylactic treatment in men having sex with men at a high risk of HIV.

The trial will be conducted on 2 parallel groups receiving the following "on demand":



- either treatment with Truvada<sup>®</sup>
- or treatment with the Truvada<sup>®</sup> placebo

associated with an overall offer of prevention (individual support, counselling, HIV and STD screening, condoms, HAV and HBV vaccines, treatment post-exposure to the HIV infection)

The dosage of Truvada<sup>®</sup> or Truvada<sup>®</sup> placebo is the following:

- 2 tablets within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before first sexual relations)
- then 1 tablet every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including after the last sexual intercourse,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

After the signature of the informed consent form and verification of the eligibility criteria, the subjects are enrolled in the trial.

In order to rapidly detect HIV infections, **combined serum tests of the latest generation (antigen and antibody) will be performed at each visit**. This will prevent recourse to rapid tests, for which the reliability is not good in the case of primary infection or recent infection (40). The visits were scheduled every two months, starting with the second month, in order to prevent subjects from too frequent visits to the hospital, which could demotivate them. This time period also seems acceptable so as to limit the risk of the selection of resistance between two visits, in the case of clinically unapparent contamination (symptomatic primary infections should be detected). Systematic serum tests should be sufficient to detect primary infections, but in the event of doubt, PCR will be performed in real time on the biological sample bank specimen.

The duration of the participation of each subject in the study will be variable. According to the hypothesis of the incidence of HIV infection in the trial, subject follow-up may be 1 to 3 years. All subjects will be followed until the expected number of events has been reached, without exceeding 4 years (see Statistical analyses section). Follow-up visits will take place 1 month after the start-of-treatment visit, then 2 months later, and every 2 months until the end of the trial.

Subjects will receive information on the symptoms of primary infection that justify an immediate visit.

It is also possible to perform serum tests to detect HIV infection each time the participant or the physician feels a need.

### Implementation of the trial

For practical and budget reasons, the trial will take place in **2 phases** in order to ensure the general feasibility of the study:

- a first phase during which approximately 300 HIV-negative volunteers are expected to be enrolled (approximately 200 in France, 100 in Montreal), over a period of a maximum of 12 months,
- then, a second phase during which 1600 additional volunteers will be enrolled in order to obtain the 1900 necessary subjects.

The first phase of the trial will ensure the possibility for recruitment in France and Canada in the context of PrEP, and to validate the tools put into place as part of the trial to enrol and follow volunteers.

If recruitment is satisfactory, and there is good retention of participants in the trial, other sites will be progressively opened in France and Canada. The success of this first phase will also allow for the financing of the trial to be reassessed and for additional contributions to be solicited.

It is also probable that other countries will be involved in the trial in order to more rapidly reach the level of recruitment called for. A European extension of the study is completely possible, some countries (Switzerland, Belgium) have already shown an interest in the project.

Finally, other countries, such as Brazil, have shown interest in this trial and they may be added during the second phase of the trial.

## **4.2. RANDOMISATION**

### **4.2.1 Randomisation lists**

Randomisation lists will be drawn up by the trial statistician in conformity with the standard operating procedures of INSERM SC10, guaranteeing their confidentiality.

Participants will be randomised in one of 2 groups: Truvada<sup>®</sup> or Truvada<sup>®</sup> placebo in a 1/1 ratio. Randomisation will be stratified by country.

These confidential lists will be sent to the service provider company in charge of labelling the bottles.

### **4.2.2 Practical organisation**

Randomisation will take place before the enrolment visit (D0), as close as possible to D0, ensuring that the period between these 2 dates is sufficient so as to guarantee the participant's treatment for the enrolment visit (D0).

Randomisation will be done in a centralised manner, using a computer system that ensures the complete recording of operations.

Eligibility criteria will be checked using a computer programme adapted to the criteria defined in the protocol.

After the validation of the eligibility criteria, a treatment number will be assigned in chronological order of enrolment and based on the randomisation strata date.

The result of randomisation, accompanied by the schedule of subject visits, is sent via e-mail to the pharmacy of the clinical site.

In the event of the non-respect of certain eligibility criteria, the investigator may propose to the subject to have another, only one time, pre-enrolment consultation, as long as this is expressly authorised by the trial project coordinating manager and as long as the maintenance of the subject's consent has been verified (the information will need to be indicated in the patient's medical record by the investigator). In this case, the subject ID (chronological enrolment number in the trial and random, 4-letter alphabetic code) initially assigned at the time of the first W-4 consultation will be kept at the second pre-enrolment.

Special exceptions may be made in respect of the eligibility criteria.

All special requests submitted by the investigator will be analysed and discussed by an evaluation committee according to the procedures established in the SC10 standard operating procedure concerning the processing of these requests. Subject enrolment will only be possible after a favourable opinion has been issued by this committee. Special requests will be submitted to the scientific committee. After two special exceptions have been allowed for the same reason, an amendment to the eligibility criteria will need to be discussed by the scientific committee.

## **4.3. TRIAL SCHEDULE**

The start of enrolment is anticipated for the end of 2011.

Duration of the initial phase: 12 months (enrolment of 300 volunteers and follow-up of volunteers during this period)

The duration of the enrolment phase will be 24 months (if transition to final phase of the trial).

Volunteer participation duration: subject participation duration will be variable. Follow-up as part of the trial will start 4 weeks before enrolment with the pre-enrolment visit and follow-up on treatment will continue until the number of events necessary to analyse the trial have been met, without exceeding 4 years in any case. Based on the hypothesis of the incidence of HIV infection in the trial, the volunteer follow-up duration may be between 1 and 3 years as part of the final phase.

Total trial duration (initial and final phase): 4 years

Subjects who have become HIV positive during the study will be treated for their HIV infection in a specialised department. They will be seen again as part of the trial every 6 months until the end of the trial. A new schedule will be sent to them.

## **5. TRIAL POPULATION**

### **5.1 INCLUSION CRITERIA**

- Age  $\geq$  18 years old
- Male (or transgender) having sex with men
- Not infected with HIV-1 or HIV-2
- Elevated risk of HIV contamination : anal sexual relations with at least 2 different sexual partners within the past 6 months without the systematic use of a condom
- Satisfactory kidney function with a clearance of more than 60 mL/min (Cockcroft formula)
- ALT < 2.5 ULN,
- Neutrophil granulocytes  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>, haemoglobin  $\geq$  10 g/dL, platelets  $\geq$  150 000/mm<sup>3</sup>
- Negative HBs antigen and negative HCV serology (or negative HCV PCR if positive serology)
- Agrees to be contacted personally, if possible by telephone, SMS or e-mail
- Agrees to the constraints imposed by the trial (visits every 2 months)
- Subjects enrolled in or a beneficiary of a Social Security program (State Medical Aid or AME is not a Social Security program).
- Signature of the informed consent form.

### **5.2 NON-INCLUSION CRITERIA**

- Subject in a stable and exclusive relationship with a person
- Systematic use of a condom during sexual relations
- Expected to go abroad for more than 3 consecutive months or move expected to a city where the study is not being conducted.
- Presence of significant glycosuria or proteinuria > 1+ in the urine dipstick, in the absence of infection.
- Presence of significant haematuria or leukocyturia > 2+ in the urine dipstick, in the absence of infection.

- History of chronic kidney disease, osteoporosis, osteopaenia
- History of pathological bone fracture not related to trauma
- Treatment with Interferon, Interleukin, corticosteroids or antiretrovirals
- Treatment that could inhibit or compete with the tubular secretion of antiretrovirals
- Treatment undergoing investigation
- Intravenous toxicomania
- Subject who is currently receiving or going to receive a potentially nephrotoxic treatment (long-term anti-inflammatory)
- Gastro-intestinal disease (or chronic nausea or vomiting) disrupting the absorption of treatments
- Positive HBs antigen
- Positive HCV serology with positive HCV PCR
- Life-threatening disease (lymphoma) or other serious disease (cardiovascular, renal, pulmonary, unstable diabetes) that could require treatment that could disrupt adherence to the treatment
- Subject potentially non-compliant.

### 5.3 SUBJECT RECRUITMENT

The recruitment strategy will include several components and will be directed by an ad hoc trial group under the responsibility of Jean-Marie Gall (AIDES association): Associations for the fight against AIDS (AIDES, Act Up, SIDA Info Services, etc.) and gay associations (SNEG, etc.) will be solicited in order to promote the participation of subjects in this trial. The first informational elements regarding the study will be provided on the occasion of preventative interventions conducted by associations at gay social clubs and sexual meeting places. The gay media and, especially, the Internet will be widely used with a website dedicated to the trial. A call for volunteers will be relayed by the ANRS, in the gay press and to the general public, on Internet dating sites and in clubs.

The trial communication falls under the responsibility of the ANRS, which is the trial sponsor.

**A communication strategy for the trial** is implemented with the creation of a dedicated group under the responsibility of Marie-Christine Simon (ANRS).

Communication before, during and after the IPERGAY trial must meet various objectives:

1. To inform the male population having sex with men and the gay community of the objectives being sought and the expected results of the trial, how and by whom it was designed, as well as that there are other trials that have already been conducted or which are underway,
2. To recruit and keep volunteers in the trial by offering a space for information, questions and sharing between participants and with the team mobilised for this trial,
3. To provide visibility for this trial as regards the general population, institutions, other investigators and community organisations.

The working group is charged with creating the specifications for trial communications, which must meet the following criteria in a general sense:

- a communication for the general population with an informational aim, but which also reaches men having sex with men who are not part of the gay scene. The experience acquired in other studies, such as the ANRS COM'TEST, also has led us to believe that this type of communication establishes the legitimacy of the project in the eyes of the general public.
- a communication targeted within and with the gay community in order to simultaneously inform, recruit and maintain attention on the trial during its entire duration. This communication will be

designed in order to be updated regularly (every six months), since the visuals and messages are used very rapidly in a media saturated by advertising or association information.

- the design and animation of a website dedicated to the trial and including two sectors: an informational section on the trial in which all of the communication tools will serve as a reference and a section dedicated to trial participants.
- a communication aimed at CIDDIST, CDAG and gay physicians.

The designing and planning of the release of communication tools (messages, communication supports [Flyers, Posters, Editorials, web pop-ups and banner ads, etc.]) will be entrusted to a specialised communication agency based on the established specifications (call for tender) and submitted to the ANRS for validation.

## **6. TRIAL TREATMENTS**

### **6.1 TREATMENT OVERVIEW**

- 2 tablets of Truvada<sup>®</sup> or placebo within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before sexual relations)
- then 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including after the last sexual intercourse,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

**These last two doses of Truvada<sup>®</sup> taken after sexual relations are crucial and participants will be reminded of its importance.**

For example, for relations on Friday and Saturday night, start the treatment (2 tablets) on Friday night no later than 2 hours before first sexual relations (or even on Friday afternoon if the relations are planned), continue the treatment (1 tablet) Saturday night and Sunday night, and take the last tablet Monday night.

The tablets will be taken every 24 hours, with 2 hours of leeway before or after the scheduled time.

With regard to the following periods of sexual activity, the regimen will be resumed and a double dose will need to be taken before first sexual relations, **unless the last dose of Truvada<sup>®</sup> was less than one week prior**, in which case a single dose will be sufficient.

The treatment will preferably be taken with a meal (breakfast) or just afterwards.

If the subject receives post-exposure treatment with tritherapy, the trial treatment will be interrupted during this period and resumed once the post-exposure treatment has been completed. In view of the treatment potentially received as part of PrEP, and for which blinding may not be removed, subjects who need post-exposure treatment will receive a combination of Combivir<sup>®</sup> and Kaletra<sup>®</sup> for 28 days, unless the treating physician has an opinion to the contrary. Subjects will provide the treating physician with a card informing them that they are a participant in the PrEP trial with Truvada<sup>®</sup>.

### **6.2 TRIAL TREATMENT**

#### **6.2.1 Pharmaceutical form, composition, storage conditions**

Placebo tablets will be manufactured at Patheon-Canada as well as Truvada plain face.

Truvada<sup>®</sup> comes in the form of a film-coated tablet containing 245 mg tenofovir disoproxil and 200 mg emtricitabine. The primary excipient is lactose monohydrate (80 mg).

Placebo Tablets to Match Emtricitabine/Tenofovir DF are blue, film-coated, capsule-shaped tablets, debossed with "GILEAD" on one side and plain-faced on the other side. Each tablet contains denatonium benzoate, Lactose Monohydrate, Pregelatinized Starch, Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, and Opadry II Blue Y-30-10701.

The tablets will be stored in the bottle to protect them from moisture. Pill boxes will be provided to participants in order to allow them to store the treatment, if possible, in their pockets.

### 6.2.2 Reference documents

The reference document for this trial is the summary of product characteristics (SPC).

## 6.3 TRIAL TREATMENT CIRCUIT

### 6.3.1 Treatment supply

Truvada<sup>®</sup> and the placebo will be provided free of charge by Gilead Sciences.

### 6.3.2 Packaging, labelling, supply

Tablets of Truvada<sup>®</sup> or Truvada<sup>®</sup> placebo will be packaged by Gilead Sciences in bottles (30 tablets per bottle).

A service provider company will be selected by the sponsor in order to ensure

- the receipt of the bottles supplied by Gilead,
- the labelling and blinding of therapeutic units (Truvada<sup>®</sup> and placebo),
- storage,
- the distribution of treatments to the pharmacies of the participating sites, based on randomisations and requests for supplies.

SC10 will send the service provider company randomisation lists with the treatment (Truvada<sup>®</sup> or placebo), assigned to each subject, identified by the two letters identifying the country and the subject treatment number in the country (0001 to xxxx). The products will be labelled according to the randomisation lists predetermined by SC10. On the label, legal information and letters identifying the country will appear (ex.: FR), the treatment number (from 0001 to xxxx).

All bottles will have a detachable label where legal indications and letters identifying the country and treatment number will appear. This self-affixing label will be affixed to the order at the time of dispensing.

### 6.3.3 Treatment dispensing

The pharmacist of each site, or the designated person representing them, will be responsible for managing the trial products.

At the time of subject enrolment, they will go to the pharmacist with the order specific to the trial on which the subject ID (assigned during W-4 pre-enrolment) and treatment number will be identified. The pharmacist will dispense the bottle corresponding to the treatment number. One bottle will be dispensed at the time of the D0 visit, one bottle will be dispensed at the time of the M1 visit, and then 2 bottles will be dispensed at the time of each of the following visits. Before dispensing, the pharmacist will record the participant ID on the bottle labels (6-figure and 4-letter chronological trial enrolment number), which is indicated on the order.

The pharmacist completes the part of the order reserved for them. The detachable label is affixed to the back of the order. The subject is provided with a copy of the order.

The order is duplicated; page 1 is kept by the pharmacy and page 2 is kept by the ordering department in the volunteer record.

For each dispensed bottle, the pharmacist will record the participant ID, treatment number, number of bottles dispensed and dispensing date on the study treatment management sheet.

The volunteer will be asked to bring back all remaining bottles and tablets to the following visit so that they may be counted.

#### 6.4 ASSOCIATED TREATMENTS

All concomitant doses of the drug will be recorded in the medical record, then entered in the eCRF during the entire duration of the trial (INN, indication, start and end dates).

The list of contraindicated drugs indicated in the Summary of Product Characteristics (Truvada®) for the trial will be respected.

### 7. COUNSELLING AND PREVENTATIVE INTERVENTIONS

As from the time of the enrolment visit, volunteers will receive pre-test counselling according to the RESPECT model (41). A motivational interview is proposed at M1 and M12 (Appendix E). Additional sessions will be proposed based on the volunteers.

Pre-test counselling will be provided by the doctor, nurse or person providing support. The motivational interview is conducted at or outside of the site by a psychologist or trained community collaborator. Subjects will receive very precise information on the protocol and risks incurred.

Detailed information will be provided on:

- methods for preventing HIV infection and other STDs and, particularly, with regard to the necessity to use a condom during anal relations, whether the person is inserting or receiving and even in the case of the absence of ejaculation in the mouth.
- methods for transmitting HIV and other STDs
- appropriate procedure for the use of condoms and gels
- the efficacy of the post-exposure antiretroviral treatment (tritherapy) and procedures for accessing this treatment in cases of an emergency after exposure to risk. In this case, the trial treatment will be interrupted and resumed at the end of post-exposure treatment (Appendix H)
- the fact that they are participating in a placebo-controlled trial and that it is essential that they protect themselves, as the treatment they are receiving may potentially not provide any protection against HIV
- Clinical signs (persistent fever, skin rash, mouth ulcers, lymph nodes, peripheral neuropathy, etc.) that lead to a suspicion of **primary infection with HIV** are justification for an emergency consultation with blood draws, outside of the visits called for by the protocol
- Information on the strategies for reducing risks concerning active or passive roles and in considering the potential treatment of the partner, if this person is known to be infected with HIV
- Information will also be provided concerning STDs that could be diagnosed during the trial, their treatment and that of their partner

Subjects will also systematically receive condoms and gels for their personal use at the time of each follow-up visit.

**They will also be requested not to provide the treatment to their partners, since the treatment is strictly for personal treatment.**

## **8. RESEARCH SOCIO-BEHAVIOURAL QUESTIONS**

The socio-behavioural section will entail a quantitative section on all volunteers and a qualitative section on a sub-group (recruitment of 60 subjects in order to obtain 30 assessable subjects).

- The **quantitative section** will entail detailed self-questionnaire at the time of enrolment (D0), a detailed follow-up self-questionnaire (M12 and M24) and a brief self-questionnaire (every two months: M2, M4, M6, M8, ..., M36). These questionnaires will be self-administered in the form of a CAWI, i.e. on a computer and, except for the self-questionnaire at enrolment, a link to the online questionnaire will be sent to each participant before his next follow-up visit so that he can complete it directly at home. For participants who, on the day of their follow-up visit, have not completed the online questionnaire, a computer will be provided to them so that they can complete the questionnaire on-site.

The **detailed self-questionnaires** will consist of different modules:

A socio-demographic module, with some classic indicators (housing, job, personal life, etc.) that will only be administered on D0 and at M24

A "Social life" module with questions on the sociability of gays (places for going out, meeting spots), as well as questions documenting experiences of discrimination and/or rejection within the gay community itself, but outside of it as well.

A "Consumption" module investigating psycho-active products taken: alcohol, drugs and recreational use of prescription drugs.

A "Sexuality" module including a sexual biography (only at D0), describing the sexual experiences of participants since they became sexually active until enrolment in the trial. Then, there are questions regarding the participant's primary partner (HIV status, use of condoms, frequency of sexual relations) and occasional partners (number of partners, use of a condom, consumption of psycho-active products related to sexuality, frequency of sexual relations) during the past 12 months. Finally, more specific questions on last sexual relations (type of partner, type of practice, recourse to practices to reduce risks, etc.) complete this form. At M12, it will also include questions on the use of PrEP before and after these last relations.

An "Compliance" form (at M12 and M24) on respecting the regimen for taking the tablets during the past week: doses taken (single or double) and the times that these were taken and the times of sexual relations (days and times). Gaps as relates to the ideal regimen will be researched.

Finally, an "IPERGAY" form including questions on the fact that the participant has talked about his participation in the trial with close friends, stress levels and constraints related to the trial and, at M12 and M24, questions on the re-appropriation of the treatment, as well as the satisfaction scales with regard to follow-up visits and the support provided during the trial.

The **short self-questionnaire** will be completed every two months (M2, M4, M6, M8, ... M36) and will include the "Compliance" and "IPERGAY" forms previously described, as well as the end of the "Sexuality" form investigating last sexual relations.

The "Compliance" form will be accessible for random interviews, which will take place between two protocol visits, in the interval between 15 days after a protocol visit and 15 days before the following visit.



- The **qualitative section** will include interviews conducted on 30 subjects in order to understand their experience during the intervention. In order to reach this number at the end of the trial, it will be necessary to recruit at least 60 people. The qualitative recruitment will take place each semester, during the trial enrolment period, lasting three months. This window takes into consideration the rate of enrolment in the trial itself. The objective of this staged enrolment is to perceive the effects of the transformation of the context (knowledge of the trial, effect of the media, development of the community's perception) on the reasons for enrolment and the perceptions of risk and the benefits obtained. This model will include four interviews per individual (at enrolment, M2, M12 and M24).

The interview proposal will be made to participants in the trial at W-4. If the response is positive, they will be put into contact with the investigators in charge of conducting the interviews, and a first interview will be proposed around the enrolment date.

For these interviews the diversity profiles will be tight: primarily based on age groups, level of education and place of residence (Montreal/France; Paris/Regions).

### *Methodology*

The qualitative model will be based on a comprehensive approach for the people interviewed (Kaufmann, 1996)<sup>4</sup>. The objective is to determine the manner in which respondents perceive and analyse their own experience. It is thereby possible to determine the extent of false representations, concerning the perception of risk, sexuality, the assumption of treatment and, generally, experience in the trial. As opposed to semi-directed interviews, comprehensive interviews ask the respondent questions and record events/representations. It is in this dynamic relationship between the interviewer and the interviewee that the interview takes place. The role of the investigator is to launch the interview and to remain the guarantor of the pertinence of the themes developed with regard to research questions. In order to do so, rewordings of questions and/or redirections are performed for the respondent, if necessary. Theme schedule (see Appendix F), established based on the research questions, will be used as an interview guide for the investigator. These schedules are not restrictive while carrying out the interview itself (question order, for example). They are primarily aimed at allowing the investigator to ensure that all of the themes have been addressed.

The repetition of interviews at the same time has already been used in a recent interview on the reduction of sexual risks in gays (Le Talec et al., 2008)<sup>5</sup>. It will allow for the exploration in greater detail of potential changes in the perception of risk and prevention practices instilled by the trial.

The duration of interviews will vary from one hour to two hours, based on the time (2 h for M0 and M24, 1 h for M2 and M12) and the requirements of the respondents in developing an aspect of their experience. The interviews will take place in a calm place (cubicle or reserved room) at the site to which the respondents have been assigned. This is indispensable to create confidentiality conditions and the comfort necessary for them to be performed. Interviews will be performed by a social sciences researcher, specialised in qualitative approaches.

### *Themes*

The first interview will address the biographical dimensions related to the individual trajectory: experience as a homosexual, social network, sexual behaviour and prevention, perception of a risk of HIV. The three following interviews (M2, M12 and M24) will provide information on the determining and logical factors of sexual practices and prevention. In particular, the systematic use of condoms, the number and type of sexual partners, the number and type of sexual relations, the at-risk practices and potential inhibition following participation in the study (type of relationship, consumption of illegal substances), as well as the effects and potential reasons for changes in the sexual behaviour of

---

<sup>4</sup> Kaufmann JC, *The comprehensive interview*, Armand Colin, 1997

<sup>5</sup> Le Talec JY, Cook E, Martinet ML, *Reduction of sexual risks in male gays: representations and realities*, Research Report, University of Toulouse Le Mirail, AIDES, 2008

subjects, will be analysed. Sexual behaviour associated with the efficacy or failure of the evaluated prevention strategies will also be studied. The interviews will also allow for a better understanding of the reasons and circumstances that have led participants to enter the trial. Lastly, the perceived effects of Counselling by individuals on their perception of risks and their prevention strategies will be analysed.

### *Analysis*

The interviews will be recorded in order to allow them to be transcribed word-for-word. A thematic and lexicological analysis will be performed, in order to identify the logic and psycho-social determinants of variations in prevention behaviour and at-risk practices.

## **9. ENDPOINTS**

### **9.1 PRIMARY ENDPOINT CRITERIA**

The primary endpoint criteria is contamination with HIV-1 or -2, defined by the first diagnostic proof of infection: positive HIV serum test (using combined latest-generation tests HIV-1 + 2) or a positive test for HIV-1-RNA PCR in the plasma.

### **9.2 SECONDARY ENDPOINT CRITERIA**

Among the secondary endpoint criteria, the following will be evaluated:

#### **9.2.1 Socio-behavioural criteria**

- 1) Number and type of sex partners
- 2) Number and type of sexual relations
- 3) Use of condoms during different sexual practices during last relations (evaluated every 2 months)
- 4) Number of unprotected anal penetrations during the past 12 months.
- 5) Recourse to practices to reduce risks during last relations (evaluated every 2 months): withdrawal before ejaculation, strategic positioning, serum choice, choice of circumcised partner (STDs), partner's recourse to antiretroviral treatment, recourse to post-exposure treatment.
- 6) Consumption of psycho-active substances (alcohol, drugs, and illegally acquired prescriptions) during last sexual relations (evaluated every 2 months) and during the past 12 months.
- 7) Acceptance of homosexuality by friends and physical or verbal violent experiences related to homosexuality.
- 8) Description of sites and means for sexual and social meetings.
- 9) The appropriation of the trial treatment programme by the participant, his feelings regarding participation in the trial (regarding stress and satisfaction, perception of being on treatment or placebo).
- 10) Participation in in-depth counselling interviews and focus groups.

#### **9.2.2 Treatment safety criteria**

- . The incidence of clinical and biological adverse events
- . The evaluation of renal toxicity

#### **9.2.3 Trial treatment compliance criteria**

- 1) Criteria collected in self-questionnaires (quantitative section)
  - Description of the number of times the treatment was taken during the previous week with the last administration (collected before or during the protocol visits and following random contact by the support team)
  - Recourse to treatment during last sexual relations (collected before or during the protocol)
- 2) Criteria collected during protocol visits
  - Counting treatment units which will be reported by the participant
- 3) Pharmacological criteria
  - The hair antiretroviral assays (cf.annexe I) every 4 months and in the plasma

#### **9.2.4 Incidence of hepatitis B**

#### **9.2.5 Incidence of other sexually transmitted diseases**

- . Hepatitis A and C, syphilis, chlamydia infections, gonococcus, herpes, HPV

#### **9.2.6 Characteristics of infection with HIV in infected subjects**

- . Frequency of HIV resistance to antiretrovirals
- . Level of plasma and cell viral load and CD4 lymphocytes at the time of the discovery of infection, six months and twelve months later.
- . Onset of clinical events related to HIV.

CONFIDENTIEL

**10. STUDY PROCEDURES****10.1 VISIT CALENDAR**

VISITS <sup>1</sup>	Pre-enrolment W-4/W-2	Randomisation	D0	M1	M2	Visits every 2 months M4, 6, 8, etc. <sup>2</sup>	Annual visits M12, 24, 36	Visit if HIV infection
Consent	X							
Eligibility criteria	X							
Detailed behaviour questionnaire		X					X	
Short behaviour questionnaire				X	X			
Medical events, treatment	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical exam	X	X	X	X	X	X	X	X
Counselling and condoms	X	X	X	X	X	X	X	X
Compliance (Questionnaire, tablet counting)			X	X	X	X	X	
Hair sample assay (every 4 months) <sup>2</sup>						X <sup>2</sup>	X	X
Dispensing the treatment		X	X	X	X	X	X	
CBC, platelets	X	X					X	
Creatinine, ALT	X	X	X	X	X	X	X	
Urine dipstick (prot, glyco, blood, leuko)	X	X	X	X	X	X	X	
STD screening and treatment	X	X	X	X	X	X	X	X
HBV Serology (HBs Abs, HBs Ab, HBc Ab), HCV serology (+PCR HCV if serology positive)	X						X <sup>3</sup>	
HAV serology		X						
Syphilis serology (every 6 months)		X					X	
HIV serology	X	X	X	X	X	X	X	X
plasma HIV RNA <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X
Genotype								X
CD4 T Lymphocytes								X
Stored Serum (dry 7-mL tube)		X	X	X	X	X	X	X
Stored Plasma (one 7-mL EDTA tube)		X	X	X	X	X	X	X
Whole blood (genetic markers study - HIV cell viral load) (one 7-mL EDTA tube)		X						X
Whole blood (transcriptome) (3 mL in a Tempus tube)		X						X
Socio-behavioural study (recruitment of 60 subjects)		X		X			X	
Pharmacokinetic study (14 subjects) <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>							
Blood volume (mL)	18		45	22	22	22/27 <sup>2</sup>	37	44

<sup>1</sup>The duration of participation in the trial is variable (maximum of 4 years), follow-up will be continued according to the same calendar until the end of the trial

<sup>2</sup>Hair samples (at least 2 cm) are performed at M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36 – Syphilis serology is performed at M6, M12, M18, M24, M30, M36.

<sup>3</sup>HBV serology for subjects without anti-HBs Abs at W-4. If a subject is vaccinated against HBV during the trial, perform a control with anti-HB Ab assays

<sup>4</sup>a) If there are doubts concerning a primary infection b) In the event of HIV infection confirmed with serology, a measurement of plasma HIV RNA is performed on the same sample as for the serology and the sample from the previous visit.

<sup>5</sup>Additional 21 mL sample of blood in an EDTA tube. This study will be performed after pre-enrolment and before randomisation.

<b>FOLLOW-UP CALENDAR FOR PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV</b>
--

VISITS	Visit at the time of the HIV-positive diagnosis <sup>1</sup> : V1	V2: 6 months after V1	V3: 12 months after V1	Visits every 6 months after V3, etc. <sup>3</sup>
Medical events, treatments taken	X	X	X	X
Clinical exam	X	X	X	X
Counselling and condoms	X	X	X	X
Recovery of bottles, tablet counting	X			
Hair sample assay (at least 2 cm)	X <sup>2</sup>			
Creatinine, ALT		X	X	X
STD screening and treatment	X	X	X	X
Syphilis serology		X	X	X
HIV serology	X			
Plasma HIV RNA	X	X	X	X
Genotype	X			
CD4 T Lymphocytes	X	X	X	X
Stored Serum (one dry 7-mL tube)	X	X	X	X
Stored Plasma (one 7-mL EDTA tube)	X	X	X	X
Whole blood (HIV cell viral load) (one 7-mL EDTA tube)	X	X	X	
Whole blood (transcriptome) (3 mL in a Tempus tube)	X			
Blood volume (mL)	41	38	38	31

<sup>1</sup> Upon receipt of the results of a positive HIV serology test, the participant is contacted for a visit as soon as possible; the trial treatment is stopped

<sup>2</sup> The hair sample is not performed if it was performed during the previous visit

<sup>3</sup> These visits will be performed according to the contamination date of the participant and the end date of the trial

## 10.2 GENERAL PROCEDURES

Recruitment of volunteers will take place using different procedures (see section 5.3.).

The eligibility criteria will be evaluated during a pre-enrolment visit, which will take place at the investigative sites.

Subject follow-up will occur at the hospital with a specific consultation for the study outside of normal care circuits (in the evening, after 6 p.m.).

Volunteer follow-up is provided by a team that includes:

- the support team member whose role is:
  - to follow a group of participants during the entire trial, starting after pre-enrolment, and potentially beginning with the recruitment phase, by telephone, Internet and with meetings during visits to the site.
  - to verify the proper adherence to the treatment and the comprehension of its use, during visits and randomised interviews organised between protocol visits
  - to organise appointments with a certain amount of flexibility
  - to welcome the participant to visits at the sites, to ensure that they have completed the self-questionnaire (without looking at or commenting on the responses), to supply condoms/gels,
- the physician (trained in diagnosing and treating STDs): he/she is in charge of the clinical exam, sampling for STDs and data collection
- the nurse: he/she is responsible for blood samples and the transmission of data to the trial management centre (SC10).
- the psychologist or a consulting stakeholder who has been trained in the motivational interview technique and who is present on the site, but accessible for these interviews by appointment
- the pharmacist: He/she ensures the dispensing of the drugs and the counting of the remaining drugs.

The maintenance of subjects in the study is an essential point and entails the coordinated actions of several stakeholders: the "support team members", the clinicians, the CMG team.

Each volunteer will be assigned to a "support team member" (a support team member for 100 volunteers per site). The support team member will verify the subject contact information (telephone and e-mail) as well as that of a **person of confidence**, designated by the volunteer. During the entire course of the trial, the support team member will remind the enrolled subjects assigned to him/her, via mail or phone, of the dates and times of the visits. The method of contact with the volunteer will be defined at pre-enrolment.

**Regularly, during the trial and randomly outside of the scheduled visits, in the interval between 15 days after a protocol visit and 15 days before the following visit, contact will be made with each study subject** by telephone (call, text message) or e-mail, in order to promote adherence to the protocol, ensure comprehension of the study, verify tolerance to the treatment and its supply, look for potential signs of primary infection with HIV, provide a reminder of the date, place and time of the next appointment, and also, in order to ensure the proper adherence to the treatment as regards sexual relations and in order to incite the volunteer to complete the "Compliance" form of the behaviour questionnaire on the trial website.

Finally, in order to encourage the participation of subjects in this trial, they will be reminded of the potential benefits that subjects may expect:

- Screening and treatment free of charge for all STDs, and orders for their treatment or their partners' treatment
- Free vaccinations against hepatitis A and B in the absence of sero-protection
- Treatment post-exposure to HIV infection
- Early treatment for HIV infection if it occurs
- Availability of trial-related accessories (pins, T-shirt, mouse pads, pens, etc.)
- Compensation, especially for transport fees, of 70€ per year if all visits have been performed.

### 10.3 PRE-ENROLMENT: W-4

The participants will be selected based on the inclusion and non-inclusion criteria (section 5).

- Signature of the informed consent form and reminder of the protocol objectives and constraints
- Assigning the trial subject ID: chronological enrolment number at the site and random, 4-letter alphabetical code
- Medical, treatment history
- Counselling session and supply with condoms/gels
- Clinical exam, in particular research for signs of STDs: urethral discharge, looking for mouth, genital and anal ulcers. Examination of the throat, anus and genital organs will be systematic, with research for inguinal adenopathy
- Information on signs of primary infection with HIV (fever, skin rash, mouth or genital ulcers, adenopathies, dysphagia, myalgia, asthenia)
- Lab tests:
  - HIV serology
  - HCV serology (HCV PCR if serology positive), HBV Serology (HBs Abs, HBs Ab, HBc Ab)
  - Testing for STDs according to symptoms: (see Appendix G)
  - Lab tests: CBC, platelets, creatinine, ALT
  - Urine dipstick (proteinuria, glycosuria, haematuria, leukocyturia)
- For a group of subjects (14 volunteers): (Appendix J)
  - Pharmacokinetic study of TDF and FTC after taking a single administration of two tablets of Truvada®.

This pharmacokinetic study will be conducted before the randomisation of subjects in the study, which will not be performed until 2 months later, after this PK study is performed, in order to ensure the proper healing of the lesions at the site of the biopsies. The study will be proposed to volunteers during pre-enrolment. One month after participation in the pharmacokinetic study, a 2<sup>nd</sup> pre-enrolment visit will be performed in order to re-control the trial inclusion criteria.

Registration of the subject in the VRB file (volunteer file for those participating in biomedical research)

If all pre-enrolment exams cannot be performed during a single visit, the participant may have a second visit to complete the exams.

### 10.4 RANDOMISATION BETWEEN W-4 AND D0

The randomisation of participants will be performed before the enrolment visit (D0), the closest to D0 possible, (see section 4.2.2 Practical organisation of randomisation). After the data for W-4 is entered by the centre and the eligibility criteria have been validated, a treatment number will be assigned in chronological order of enrolment and based on the randomisation strata date.

The Trial Project Manager must be contacted for all special requests concerning enrolment criteria.

Participants will be randomised in one of 2 groups: Truvada® or placebo. An opinion for randomisation will be sent to the investigator and the pharmacist, this opinion will include the subject ID assigned at pre-enrolment (W-4) and the treatment number assigned during randomisation. The monitoring of all inclusion criteria will be performed a posteriori during visits to the SC10 monitor site.

### **10.5 ENROLMENT: D0**

- Questionnaire on demographic data and at-risk sexual behaviour (this questionnaire may be completed on the trial website)
- Counselling session
- Clinical exam
- Lab tests:
  - HIV serum test with plasma to detect HIV RNA
  - Syphilis, hepatitis A serum test (IgG)
  - Systematic screening of STDs (see Appendix G)
  - CBC, platelets, creatininaemia, ALT
  - Stored serum, stored plasma, whole blood in Tempus tube, whole blood in EDTA tube (see AppendixQ)
- Participants with serum-negative HBV at the pre-enrolment visit will be asked to receive the vaccination, which will be provided free of charge. Serum follow-up according to the ALT levels and the context will be performed for subjects who refuse the vaccination.
- Supply of one bottle corresponding to one month of treatment (Truvada® or placebo)

### **10.6 FOLLOW-UP M1, M2 AND EVERY 2 MONTHS**

- Questionnaire on sexual behaviour (no questionnaire at M1)
- Interview/counselling with the dedicated person for all subjects with the distribution of condoms and gels
- Evaluation of adherence to the treatment with the counting of the returned tablets and antiretroviral assays in the plasma (plasma bank) and hair (only every 4 months, see Appendix I)
- Clinical exam:
  - in particular, research for signs of STDs: urethral discharge, looking for mouth, genital and anal ulcers. Examination of the throat, anus and genital organs will be systematic, with research for inguinal adenopathy
  - research for clinical symptoms of primary infection with HIV
  - evaluation of treatment safety
- Lab tests:
  - HIV serum test (with plasma to detect HIV RNA)



- Screening for STDs (serum tests, urine, oral, genital and anal samples - see Appendix G)
  - Creatininaemia, ALT
- In the event of elevated ALT during the trial, depending on the context, tests (serology or PCR) will be performed in order to detect hepatitis virus infection (A, B and/or C).
- Urine dipstick (proteinuria, glycosuria, haematuria, leukocyturia)
  - Stored serum, stored plasma (see AppendixQ)
- Dispensing bottles of Truvada<sup>®</sup>/Placebo

For annual visits at M12, M24, M36 and M48, the following tests will be performed in addition to these exams:

- CBC, platelets
- Hepatitis B serum test, for subjects without anti-HBs Ab at W-4 (for subjects vaccinated during the trial, a vaccination control will be performed with an anti-HBs Ab assay)

#### **Screening for STDs during the trial (see Appendix G):**

A reference document was drawn up with the actions to be taken as regards STDs and which is in Appendix G (exams to be performed and treatments to be proposed). The clinical symptoms of STDs will be searched for through interviews and a clinical exam at the time of each visit.

Systematic samples will be collected **every 6 months** in order to assess the incidence of STDs and the frequency of clinically unapparent forms.

#### **10.7 LAST TRIAL VISIT**

When the necessary number of events has been reached (see section 14.1), a trial end date will be set by the scientific committee. The last visit for each participant will be during the protocol visit performed closest to this date.

#### **10.8 VISITS IN THE EVENT OF HIV INFECTION (SEE FOLLOW-UP CALENDAR FOR PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV)**

In the event of an HIV infection confirmed with ELISA and Western blot, a measurement of plasma HIV-1 RNA is performed on the same sample as the serum test and on the sample from the previous visit in order to try and date the infection. For the analysis, the date of the first sample with detectable plasma HIV-1-RNA will be used. The trial treatment will be interrupted. A visit will be performed as quickly as possible. CD4 T lymphocyte levels will be measured and HIV resistance genotyping will be performed. A hair sample (at least 2 cm) will be collected in order to perform ARV assays.

A biobank will be created (serum sample bank, plasma bank, whole blood in a Tempus tube and an EDTA tube) and the subject will be treated for their HIV infection in a specialized department. Follow-up will be performed as part of the trial every 6 months until the end of the trial (new schedule). These exams will entail the collection of clinical events that have occurred since diagnosis with HIV infection, the treatments taken by the participant, the measurement of CD4 T lymphocytes and plasma and cell viral load (V2 and V3 visit).

The follow-up as part of the trial of these patients will be strongly encouraged to collect information about their treatments and the efficacy of these treatments.

A study of minority variants of resistance to NRTIs will be performed at the laboratory of Prof. Wainberg in subjects infected with HIV.

### **10.9 PREMATURE DISCONTINUATION OF THE TRIAL TREATMENT STRATEGY**

The trial treatment will be prematurely interrupted under the following circumstances:

- Withdrawal of consent
- HIV infection
- Onset of an inter-current pathology requiring treatment incompatible with the trial treatment
- Impossible to continue follow-up (move to a region or country where follow-up is not possible)
- Premature discontinuation of the trial

The reasons for the discontinuation will be reported in the volunteer's eCRF.

Volunteers who no longer want to continue the trial treatment will be strongly encouraged to continue follow-up as part of the trial (since the following protocol visit is important in order to detect potential HIV infections contracted at the time of the discontinuation of treatment).

Volunteers infected with HIV will interrupt the trial treatment; they will not continue follow-up every 2 months, but will be followed every 6 months after the visit performed at the time of infection (see sections 10.1 and 10.8).

### **10.10 LOSSES TO FOLLOW-UP**

The addresses, e-mail and contact information of a person of confidence of the participants will be collected at the investigative sites and will be updated regularly. If a participant does not go to a visit, he will be quickly contacted by a support team member in order to know the reason for his absence. At least three attempts will be made to contact the participant and his person of confidence over the course of 30 days before the participant may be considered lost to follow-up.

### **10.11 WITHDRAWAL OF CONSENT**

When a subject withdraws his consent to participate in the trial, as he has the right to do at any time, no information after the date of withdrawal may be collected and recorded in the database. Similarly, no samples may be collected for research purposes as from this date.

Withdrawals of consent must be reported to the Methodology and Management Centre of the trial as soon as possible (via fax and mail). The investigator must document the date of withdrawal, possibly the reason (if known) and potential responses to questions asked of the subject in the source file.

### **10.12 VOLUNTEER COMPENSATION**

All consultations and exams called for in the protocol will be free of charge (paid for by the Sponsor).

Subjects will be compensated in particular for transport expenses.

Volunteers participating in the pharmacokinetic study will be compensated according to the rates in force at the ANRS.

## **11. SAMPLING CIRCUIT**

### **11.1 SAMPLES FOR LAB TESTS CALLED FOR BY THE PROTOCOL**

Blood and urine samples will be collected during different visits in order to allow biological exams to be performed on-site (see participant follow-up calendar - section 10). Swab and urine samples will be performed during STD tests (see Appendix G). The transfer of sample tubes will be done according to the internal procedures at the investigative sites, controlled by the SC10 team in charge of managing the trial, at the latest, at the time that the trial is started at the said sites.

## **11.2 SAMPLING FOR THE CREATION OF THE COLLECTION OF SAMPLES**

During visits (D0, M1, M2, then every 2 months, and in the event of HIV infection), blood samples will be collected in order to create serum, plasma and whole blood aliquots according to the preparation procedures described in Appendix Q.

The details of the samples, in terms of volume, number of tubes collected by type of sample, is provided in the participant follow-up calendar (section 10).

A portion of the swab samples collected during the STD screening will be frozen for research at the end of the trial for HPV.

Blood and saliva samples and rectal biopsies will be performed on volunteers participating in the FTC and TDF pharmacokinetic study. The preparation procedures are described in Appendix J.

The aliquots will be identified using pre-printed labels supplied by the SC10. No nominative data regarding participants will appear on them.

## **11.3 CENTRALISATION OF SAMPLES IN THE ANRS BIOLOGICAL SAMPLE BANK**

### **11.3.1 Centralisation at the Beynost site**

The centralisation of the collection of samples in the ANRS biological sample bank is subject to the approval of prerequisites to centralisation by Common Service no. 10 (SC10) of INSERM, the ANRS biological sample bank coordinator of the Beynost site, or even the Rhône-Alpes French Blood Establishment.

The laboratories in charge of preparing and temporarily storing the collections are subject to strictly respecting the conditions established by the SC10, which also describe the processes for scheduling the transfer of samples to the centralisation site (Beynost site).

A collection of tight flow samples will be implemented at each site according to INSERM SC10 procedures. It will be performed by a specialised transporter.

### **11.3.2 What happens to the samples**

The samples centralised at the EFS are exclusively intended:

- to confirm the results obtained during the trial for the authorisation of the trial Scientific Committee,
- for studies scheduled according to the protocol during the trial,
- additional studies as part of this trial that were not initially called for in the protocol and according to the procedures established by the trial SC. For those studies that are outside of the field of research specified in the participant information leaflet, the opinion of the EC and a new participant consent form will be required.

The provision of these samples is also done according to the procedures established by the SC10. Before all sample extractions for analyses, the samples to be transferred, the addressees and the deadlines will be established by the trial Scientific Committee.

At the end of the trial, i.e. on the anniversary of the date established by the Scientific Committee (see section 10.7), the biological samples kept by the EFS for the ANRS will be incorporated into the authorised ANRS biological sample bank in view of their total or partial provision, for scientific use, unless each of the participants opposes this. The samples will then no longer be available to the CMG or the CS, but will fall under the responsibility of the ANRS. The strict respect of the right of participants to oppose the further use of this biological sample is guaranteed.

## **12. UNBLINDING**

Under very exceptional circumstances, the knowledge of the type of treatment administered to a participant (Truvada® or its placebo) may be necessary to ensure his safety or that of that of a third party among his friends. Cases in which this information is required immediately, insomuch that such as these cases are rare, in the face of an emergency situation, it is prudent only to consider the subject as someone receiving the treatment on the randomisation list.

If an investigator or an emergency physician must find out the treatment being administered in order to adapt the subject's medical treatment:

- **when a period of reflection is possible**, he must obtain the approval of the Coordinating Investigator and the Methodology and Management Centre after explaining the reasons why the blinding needed to be lifted. This agreement is confirmed with the written consent of the Coordinating Investigator and the CMG to the site investigator and leads to the lifting of the blinding.
- **in the event of an emergency**, the ANRS, as the Sponsor of the biomedical research, has implemented with the Antipoison Fernand Widal Centre (CAP), a procedure for lifting the blinding of investigational drugs in the event of an emergency. The physician in charge of the participant will telephone the CAP (01 40 05 48 48). The trial participant will be informed at the beginning of the trial by the investigator that, in the event of an adverse event, he will need to contact the investigating doctor as a priority, who is the person following him as part of the trial. In the event of the absence of the investigating physician or if it is impossible to reach him/her and, in the event of an emergency, the physician treating the participant may telephone the CAP at the contact number noted on the " card of participation in the trial", which will be provided to each participant at the beginning of the trial.

## **13. ADVERSE EVENTS**

### **13.1 DEFINITIONS**

#### **13.1.1 Adverse event**

An adverse event is any new manifestation that appears in subjects participating in biomedical research, regardless of whether or not this manifestation is linked to the research or the investigational drug(s) on which the research is being conducted.

### 13.1.2 Serious adverse event (SAE)

A serious event is an event:

- with a fatal evolution,
- or, which threatens the life of the person participating in the research,
- or, which leads to significant or lasting disability or handicap,
- or, causes hospitalisation or the extension of hospitalisation,
- or, which results in an anomaly or a congenital malformation,
- or, any other event that does not meet the qualifications listed above, but which could be considered "potentially serious," notably certain biological anomalies, and particularly the event of HIV infection with virus carrying resistance mutation to Truvada® must be considered as a Serious Adverse Event and notify as such to the Health Authorities. The independent Data Monitoring Committee will be responsible for reviewing carefully these cases.
- or, a medically pertinent event in the investigator's opinion,
- or also, an event requiring a medical intervention in order to prevent evolution towards the aforementioned conditions.

For example, these events could be intensive treatment in the hospital emergency room, or at the subject's home, searching for an allergic bronchospasm, a convulsive seizure, or coagulation problems. The suspicion of an infectious agent from a drug is considered a serious adverse event.

The expression, "life-threatening," is reserved for an immediate threat to life, at the time of the adverse event, and independent of the consequences of a corrective therapy or palliative care.

Certain circumstances requiring hospitalisation do not have any signs of the severity criteria: "hospitalisation/extension of hospitalisation", such as:

- admission for social or administrative reasons
- hospitalisation predefined by the protocol
- hospitalisation for medical or surgical treatment scheduled before the research
- transfer to the day hospital

### 13.1.3 Adverse effect of an investigational drug (ID)

All harmful or undesirable reactions to an investigational drug, regardless of the administered dose.

### 13.1.4 Unexpected adverse effect

All adverse effects of the investigational drug whose nature, severity or evolution is not in agreement with the information in the reference document: Investigator's Brochure for Truvada®.

## 13.2 INVESTIGATOR RESPONSIBILITIES

The investigator evaluates each adverse event in view of its severity.

Within 24 hours of the time the investigator becomes aware of them, the investigator must notify the sponsor of all serious adverse events that occur during the trial, except for those listed in the protocol or Investigator's Brochure as not requiring immediate notification. This initial notification is the subject of a written report and must be followed, if necessary, by one or more additional detailed written report(s)

The investigator must document the event to the best of his/her ability, providing, if possible, **the medical diagnosis** and establishing a **link of causality** between the serious adverse event and the investigational drug(s) and/or associated treatments and/or research.

The investigator must ensure that the pertinent follow-up information is communicated to the sponsor within 8 days following the declaration.

The investigator must follow the patient who presented with a SAE until its resolution, stabilisation at a level deemed acceptable by the investigator, or return to the previous condition.

### 13.3 SPONSOR RESPONSIBILITIES

The Sponsor must evaluate the link of causality between the serious adverse event and the investigational drug(s) and the associated treatments and research.

It evaluates whether the adverse effect is expected or unexpected, using the reference document (SPC) in force.

He/she will declare, within the regulatory deadlines, all of the suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) to Eudravigilance (European pharmacovigilance database), to the French Health Authorities (AFSSAPS) and to the concerned Ethics Committee and will inform the investigators, according to the periodicity adapted by the research.

The regulatory declaration is done within a maximum of:

- 7 calendar days for fatal or life-threatening suspected unexpected serious adverse reactions. In these cases, the additional pertinent information must be researched and sent, again within eight (8) days.

- 15 calendar days for all other suspected unexpected serious adverse reactions. Similarly, the additional pertinent information must be researched and sent, again within 8 days.

In the case of a blinded trial, as a general rule, the Sponsor must declare suspected unexpected serious adverse reactions to the health authorities and the concerned Ethics Committees after unmasking the investigational drug. Therefore, it is recommended that the severity of the SAE, its expected/unexpected nature and its link of causality be assessed, in considering that the investigational drug (Truvada® or placebo) is the origin of the effect.

Two situations resulting from this unmasking are thereby possible:

a) if the drug administered is the investigational drug: the case will then be immediately declared as a suspect SUSAR,

b) if the product is a placebo: the events related to a placebo will not normally satisfy the criteria of a serious adverse effect and, consequently, do not require an immediate declaration. However, if suspected SUSARs are associated with placebo (for example, effects due to an excipient), it is the Sponsor's responsibility to declare them.

The Sponsor will also declare to the health authorities and concerned Ethics Committees any new safety fact and will send them an annual safety report, according to the required regulations.

### 13.4 EVALUATION OF THE INTENSITY OF ADVERSE EVENTS

The investigator is asked to evaluate the intensity of the adverse events observed in the participants in the trial and to report them in a case report form, using the adverse events rating scale attached to the protocol (ANRS Severity Rating Scale for Adverse Events in Adults - Appendix O). The intensity criteria should not be confused with the severity criteria, which are used as a guide to define declaration obligations.

### 13.5 EVALUATION OF CAUSALITY

The investigator must evaluate the link of causality of the adverse events with the investigational drug and potential associated treatments and research. All adverse events for which the investigator or sponsor believes a link of causality may be reasonably foreseeable are considered as suspicious adverse effects.

### 13.6 PROCEDURES AND DECLARATION DEADLINES FOR THE INVESTIGATOR

#### 13.6.1 Declaration procedures

In order to respect the regulations in force regarding the declaration of serious adverse effects to the healthcare authorities, the investigator will document the event, respect the notification deadlines, and provide all of the information necessary for the analysis of this event.

All serious adverse events (SAEs) must be immediately declared to the CMG (Inserm SC10).

The investigator sends **immediately** the declaration to the CMG within the day the investigator becomes aware of the SAE by filling the section "Serious Adverse Event" in the eCRF, an alert is immediately sent to the CMG and to the ANRS vigilance department.

The investigator sends as well as copies of the laboratory results or exam or hospitalisation reports providing information on the serious event, including pertinent negative results without failing to make these documents anonymous and recording on each page the subject ID (participant code and number):

- by fax: 33.1.45.59.51.80 or 33.1.46.58.72.93
- or by email ([catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr))

The CMG sends anonymous copies of the laboratory results or exam or hospitalisation reports within 24 hours of the time the CMG becomes aware of them by fax or by email to the sponsor's vigilance department: [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr) or fax at 01.53.94.60.02.

**In case of failure of the eCRF connection system**, the paper form of SAE (given during the opening visit of the site) must be filled by the investigator and sent **immediately** to the trial Project Manager, Catherine Capitant (fax : 33.1.45.59.51.80 or 33.1.46.58.72.93) within the day the investigator becomes aware of the SAE. The CMG reports the SAE declaration via mail or fax within 24 business hours to the sponsor's vigilance department: [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr) or fax at 01.53.94.60.02.

The initial declaration must be followed for pertinent additional information in 8 days in the event that the event is fatal or life-threatening, and in 15 days in other cases.

Upon receipt of the SAE alert (via eCRF or fax), the CMG reports the SAE declaration via mail or fax within 24 business hours

- to the vigilance department of the Gilead Sciences laboratories, according to the conditions established in the product supply agreement for the trial.

### **13.6.2 Declaration period**

All SAEs must be declared,

- As from the date of signature of the consent form,
- During the entire duration of follow-up on the participant, as called for by the trial,
- Until 4 weeks after the end of follow-up for the participant, as called for by the trial, if it is likely to have been caused by the research and without limitation as regards duration if it is likely to have been due to the investigational drug(s) (for example, serious effects that could occur long after exposure to the drug, such as cancer or congenital anomalies).

### **13.7 POTENTIAL RISKS RELATED TO TRUVADA®**

The primary adverse effects observed with Truvada® when administered continuously are mild to moderate gastro-intestinal effects, such as nausea, diarrhoea, vomiting and flatulence.

Kidney failure is a non-inclusion criteria. Treatment will be definitively interrupted if the creatinine clearance is less than 50 ml/min.

Truvada® may be responsible for kidney failure or proximal tubulopathy without kidney failure. The onset of tubulopathy during the study will justify stopping the treatment.

Truvada® may also lead to a moderate decrease in bone mineral density during the first month of treatment, which then stabilises over time.

### **13.8 ANNUAL SAFETY REPORT AND BIENNIAL LISTING**

#### **13.8.1 Annual safety report**

On the anniversary date of the trial authorisation provided by the Health Authorities, the sponsor will draw up a safety report, including:

- The list of serious adverse effects that could be related to the trial experimental drugs, including the unexpected and expected serious effects.
- A concise and critical analysis of the safety of patients participating in the research.

This report may be submitted to the coordinating investigator for approval.

This report is sent to the health authorities and to the concerned Ethics Committee within 60 days following the authorisation of the trial, according to the required regulations.

#### **13.8.2 Biennial SUSAR listing**

On a biennial basis, the sponsor sends the concerned Ethics Committees, with a copy sent to the health authorities, according to the required regulations, a list of the SUSARs that took place with Truvada® as part of the research, outside of the national region as well as the SUSARs that took place during other research sent by Gilead Sciences laboratories. The list is accompanied by a summary.



## **14. STATISTICAL ANALYSES**

### **14.1 NUMBER OF SUBJECTS**

The trial is set up as a "classic" efficacy study with a null hypothesis test and a 0% efficacy test. If the difference is significant, we will make a conclusion regarding the efficacy of the prevention, regardless of the real size of the effect. The risk reduction is estimated using a risk confidence interval obtained in the Logrank test of the comparison of the incidences between the 2 groups.

Therefore, we selected a different step than that for the iPrEx trial, in which the objective was to demonstrate that there was more than "ordinary" efficacy ( $> 0\%$ ), but at least 30%. In fact, it seemed to us that we were still in the stage of demonstrating the efficacy of the concept of on demand **PrEP**, and that the proof of a benefit, regardless of what it was, would be interesting. If the strategy proves to be effective on the statistical level, but insufficient for a generalisation of its use outside of the trial, other studies will need to be conducted in order to improve the proposed intermittent PrEP strategy.

The number of subjects is calculated with 2 parallel groups, Truvada<sup>®</sup> versus placebo, using a Logrank test for the comparison of the time periods of the onset of contamination in these 2 groups. Using the hypothesis of a contamination rate of 3% per year in the control group and a 50% reduction of this risk in the intervention group (or a rate of 1.5% per year), and with the estimate of 15% per year for the proportion of participants for whom follow-up will be interrupted (and censored in the analysis) for reasons other than contamination (discontinuation of participation, loss to follow-up, etc.), it is necessary, in order to demonstrate the efficacy of the intervention with a strength of 80%, to include 951 subjects per follow-up group, for 12 to 36 months, based on their censored recruitment date, spread over a period of 24 total months. The number of "necessary" events will be a total of 64. 1902 participants will be enrolled in total (nQuery Advisor - version 6.0).

The risk of loss to follow-up will be closely monitored and analysed during the initial phase of the trial and envisioned solutions to reduce it will be proposed.

The estimate of 15% per year is based on, notably, the follow-up rate at 20 months for 1283 people participating in a cohort study of male homosexuals with a 77% incidence of HIV infection of 5.5 for 100 years-people (31).

### **14.2 STATISTICAL METHODS**

#### **14.2.1 Initial phase analysis**

The objective of this initial phase is to verify the feasibility of the enrolment and check the organization for the participants' follow-up as part of the study. It will also allow to evaluate the number of lost to follow-up, in order to verify the calculation of the number of subjects.

At the end of this first twelve months phase, a report will be realised and sent to the Independent Data Monitoring Committee, and also to AFSSAPS and to Gilead Sciences Laboratory.

- Rhythm of the first 300 enrolments with the objective of recruiting 1900 participants in 24 months
- Evaluation of data censure rates (estimated at 15 for 100 years-people in calculating the sample size)

- Evaluation of follow up
- Evaluation of treatment discontinuations
- Evaluation of compliance
- Evaluation of safety
- Very preliminary estimate of overall incidence of contamination (the 2 groups mixed together).

#### **14.2.2 Final analysis**

The primary analysis will be performed as intention-to-treat; it will be conducted on all data available for all randomised participants.

A modified intention-to-treat analysis, which will notably exclude certain subjects (see paragraph 14.3.1), will be planned.

The analysis of the primary evaluation criterion will be conducted without incidence on the missing data.

An efficacy analysis while "on treatment" will also be performed.

- in censoring the data from subjects who definitively stopped the trial treatment, but who have agreed to continue to be followed as part of the trial, at the date that the trial treatment was stopped.
- in censoring the data of subjects for whom the compliance of the treatment would have been below the threshold considered insufficient, on the date when they obtained an insufficient level of compliance according to predefined thresholds.

Moreover, the incidence of HIV infection will be compared based on

- predefined levels of compliance of the trial treatment.
- predefined levels of condom use
- the use of post exposure treatment

The cumulative probabilities of the onset of events will be estimated using the Kaplan-Meier method and will be compared to a Logrank test that has been adjusted based on the stratification factor.

The quantitative variables will be described based on their mean, standard deviation, median, IQR, minimums and maximums. The comparison of means and medians will be conducted using the parametric test (Student's t-tests) or the non-parametric test (Wilcoxon test) if the normality hypothesis is not verified.

For qualitative variables, numbers and percentages by class or process will be provided. The comparison of percentages will be performed using a chi-2 test or a Fisher exact test, if at least one of the expected values based in the independence hypothesis is less than 5.

Adjusted analyses based on the inclusion criteria that have been found to be predictive of the risk of contamination with HIV in the trial will be conducted.

The analysis will be presented overall and by treatment group.

Bilateral tests will be used with a first-pass overall risk threshold of 5% for all analyses.

Analyses will be performed using SAS® software.

#### **14.3 ANALYSIS PLAN**

A detailed statistical analysis plan will be drawn up for the final analysis.

#### **14.3.1 Analysis population**

All randomised subjects are enrolled in the intention-to-treat analysis.

In the case of a potential modification to the intention-to-treat analysis, all randomised subjects will be enrolled except, notably, in certain cases:

- . the subject's withdrawal of consent at D0 (or between randomisation and D0)
- . subject for whom no trial treatment bottle has been dispensed
- . all conditions that are formally contraindicated for the trial treatment
- . all situations in which the research (trial question) absolutely does not apply
- . anticipated diagnosis of HIV infection at pre-enrolment (W-4) or at enrolment (D0).

#### **14.3.2 Description of enrolment and follow-up**

Subjects who were pre-enrolled or not enrolled in the trial will be described with the reasons for non-participation and, in particular, the reasons for the refusal of participation.

The following will be presented:

- the status of subjects in the trial (flow chart)
- the number of enrolled patients, the enrolment curve (changes in the number of patients enrolled between the first and last enrolment)
- the number of theoretical visits, corresponding to the number of enrolled patients, the number of visits actually performed, and the relationship between the two (number of visits performed/number of theoretical visits) are presented by group.
- the total duration of follow-up (total participation time for each enrolled subject, difference between the enrolment date and the date of last news as part of the trial) and the cumulative follow-up/expected cumulative duration ratio.

#### **14.3.3 Subject characteristics at baseline**

The characteristics of subjects enrolled in the analysis will be presented by the treatment group:

- respect, non-respect of eligibility criteria, reasons for non-respect (minor and major violations)
- country of recruitment
- socio-behavioural characteristics (lifestyle, employment situation, family situation, social life)
- ethnicity
- level of training
- consumption of alcohol and psycho-active substances
- sexual risk factors
- hepatitis status
- STD status
- circumcision

The randomisation balance will be verified.

#### **14.3.4 Trial treatments**

- number, duration, reasons for the treatment being stopped
- follow-up duration on the trial treatment strategy

### **14.3.5 Analysis of the primary endpoint**

The primary endpoint is contamination with HIV-1 or 2. The onset period for contamination with HIV is defined as the time between the D0 date and the first diagnostic proof of infection with HIV-1 or 2 (positive using the latest-generation combined HIV-1 + -2 test or positive with HIV-RNA PCR-1 in the plasma).

The cumulative probabilities of HIV contamination will be estimated using the Kaplan Meier method for each group (placebo group and "on demand" antiretroviral treatment group) and will be compared using the Logrank test adjusted for the country (bilateral test, alpha risk = 0.05).

### **14.3.6 Analysis of secondary endpoints**

#### **14.3.6.1 Evolution of sexual behaviour**

The comparison of the evolution of sexual behaviour will be conducted based on 2 randomisation groups and according to the treatment that the participants think they are receiving. The evolution of sexual behaviour will be evaluated with the following criteria:

- . Number and type of sex partners
- . Number and type of sexual relations
- . Use of condoms during different sexual practices during last relations (evaluated every 2 months)
- . Number of unprotected anal penetrations during the past 12 months.
- . Recourse to practices to reduce risks during last relations (evaluated every 2 months): withdrawal before ejaculation, strategic positioning, serum choice, choice of circumcised partner (STDs), partner's recourse to antiretroviral treatment, recourse to post-exposure treatment.
- . Consumption of psycho-active substances (alcohol, drugs, and illegally acquired prescriptions) during last sexual relations (evaluated every 2 months) and during the past 12 months.
- . Acceptance of homosexuality by friends and physical or verbal violent experiences related to homosexuality.
- . Description of sites and means for sexual and social meetings.

The appropriation of the trial treatment programme by the participant, his feelings regarding participation in the trial (regarding stress and satisfaction, perception of being on treatment or placebo).

- . Participation in in-depth counselling interviews and focus groups.

#### **14.3.6.2 General tolerance**

For each type of event, the number and percentage of concerned subjects will also be presented based on maximum intensity and the onset period.

The number and percentage of subjects presenting with at least one adverse event will be determined based on the maximum intensity and time period of the onset.

#### **14.3.6.3 Biological tolerance**

For each biological parameter, a determination will be made regarding the percentage of patients presenting with a biological anomaly based on the intensity (ANRS rating scale of the severity of adverse events). The evolution of biological parameters as regards the baseline value will be evaluated.

#### **14.3.6.4 Treatment adherence**

It will be evaluated using different methods:

- . Self-questionnaires: Description of the number of and times the treatment was taken during the week prior to the last administration (collected before or during the protocol visits and following random contact by the support team)
  - . Recourse to treatment during last sexual relations (collected before or during the protocol visits)
- . Counting the treatment units which will be reported by the participant during the protocol visits (in relation to the number of treatments dispensed),
- . The hair antiretroviral assays every 4 months and in the plasma.

#### **14.3.6.5 Effect of the trial treatment on the incidence of hepatitis B**

#### **14.3.6.6 Incidence of other sexually transmitted diseases**

- . Hepatitis A and C, syphilis, chlamydia infections, gonococcus, HPV, herpes

#### **14.3.6.7 Characteristics of infection with HIV in infected subjects**

- . Frequency of HIV resistance to antiretrovirals
- . Level of plasma and cell viral load and CD4 lymphocytes at the time of infection, six months and twelve months later.
- . Onset of clinical events related to HIV.

#### **14.3.7 Predictive factors of HIV contamination**

A multi-variable analysis will be performed in order to identify predictive factors for HIV contamination.

## **15. ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS**

### **15.1 RESPECT OF THE REGULATIONS AND RECOMMENDATIONS IN FORCE**

This trial will be performed in conformity with the protocol and:

- . the most recent version of the Declaration of Helsinki;
- . the guidelines on good clinical practice for biomedical research on medicinal products for human use, pursuant to article L. 1121-3 of the Public Health Code and described in the Appendix of the Decision of 24 November 2006;
- . the provisions established by Directives 2001/20/EC and 2005/28/EC concerning the application of Good Clinical Practice;
- . law no. 78-17 of 06/01/1978, modified last by law no. 2004-801 of 06/08/2004, the so-called "Computers and Liberties" law and implementation decree no. 2005-1309 of 20 October 2005, supplemented by the Decision of 5 January 2006 on the certification of a reference methodology (MR-001) for processing personal data operated on as part of biomedical research.

The trial received the authorisation of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) on .../... and the favourable opinion of the Ethics Committee (EC) of Ile de France IV on .../... (Appendices A and B).

The investigators or their representatives will respect the protocol in particular the collection of consent and the notification and follow-up of serious adverse events.

## 15.2 PROTOCOL AMENDMENTS

All substantial modifications are the subject of a written amendment, which is submitted to the Trial Scientific Committee, the Sponsor, then, if applicable, for the opinion or information of the EC and for the authorisation or information of the AFSSAPS. In conformity with Article R. 1123-35 of the Public Health Code, substantial modifications include those with a significant impact on any aspects of the trial, notably on the protection of people, including with regard to their safety, the validity conditions of the trial and, if applicable, on the quality and safety of the tested products, the interpretation of scientific documents that are supporting the conducting of the trial or on the procedures for conducting the trial.

After the favourable opinion of the Ethics Committee and, if applicable, the authorisation of the AFSSAPS, the amendment is signed by the Coordinating Investigator and the Sponsor, and similarly for the protocol version approved by the Ethics Committee and the competent authority.

"Non-substantial" modifications, i.e. those without a significant impact on any aspect of the trial and that do not modify the meaning of the protocol, are communicated to the EC for informational purposes and are made available to the AFSSAPS via the Sponsor.

All amendments to the protocol must be reported to all investigators participating in the trial. The investigators will respect the content.

## 15.3 DATA CONFIDENTIALITY

Participant data collected as part of this trial will remain strictly confidential. Only the doctors and scientists representing the Sponsor and who are involved in carrying out the trial, as well as an auditor sent by the Sponsor or a representative of the Health Authorities, may have access to participant medical records. They will do so in order to verify the accuracy of the collected data or for auditing and/or inspection purposes.

The data recorded during this study will be the subject of computer processing at the INSERM SC10 and at the ANRS Pharmacovigilance Department, in respecting the French law n°78-17 on Computers, Files and Liberties of 6 January 1978 modified by the law 2004-801 of 6 August 2004 and the decree n°2005-1309 of 20 October 2005, completed by the approval decision on 5 January 2006 of the reference methodology MR-001 for personnel data processing performed in biomedical research.

People participating in the trial will be informed of their rights of access, rectification and opposition, in conformity with the "Computers and Liberties" Law.

Data concerning a participant enrolled in the trial are reported in the source file before being entered into the eCRF of the participant by the investigator or a person duly authorised to do so, after each visit called for in the protocol. Only the participant number and identification code are recorded in the eCRF. Copies of the results of biological analyses performed as part of the protocol will be made anonymous (trial number and name, participant number and code, date of birth), dated and signed by the investigator or a person designated by him/her and having the required competencies, then sent by fax and mail to the methodology and management centre. All documents necessary for the documentation of a serious adverse event must also be made anonymous before being sent (fax or mail) to the methodology and management centre.

## 15.4 INSURANCE

National research agency on AIDS and viral hepatitis (ANRS), the Sponsor of this trial, has taken out a civil liability insurance policy (see Appendix C), in conformity with the

provisions of article L. 1121-10 of the Public Health Code.

## **15.5 WRITING THE FINAL REPORT**

The CMG writes up the final trial report, as well as a summary of this final report.

The final report and its summary are drawn up in conformity with the recommendations resulting from the International Conference on Harmonisation (ICH Topic E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports CPMP/ICH/137/95).

- The final report is drawn up within one year following the end of the trial (expected or early end). It is provided to the ANRS, which then makes it available to the AFSSAPS.
- The final report or the trial summary is drawn up within one year following the end of the trial (expected or early end). It is sent to the AFSSAPS by the ANRS within one year following the end of the trial in all countries where it was conducted.

## **16. PROTOCOL DEVIATIONS**

### **16.1 NON-RESPECT OF THE PROTOCOL**

The reason for the non-respect needs to be documented. The principal investigator of the site will decide the corrective measures to be taken, in agreement with the coordinating investigator of the methodology and management centre. The participant will remain enrolled in the trial and will be followed until the end of the trial, according to the calendar called for in the protocol.

### **16.2 NON-ADHERENCE**

The reason for non-adherence in the trial must be documented in the medical record and case report form of the subject. The subject will remain enrolled in the trial and will be followed until the last visit called for by the protocol.

## **17. TRIAL MONITORING**

### **17.1 SCIENTIFIC MONITORING**

#### **17.1.1 Composition**

The Scientific Committee will function according to the ANRS procedures in force. The SC consists of the following people: Jean-Michel Molina (Chairperson), Marc Wainberg, Benoit Trottier, Cécile Tremblay, Jean-Guy Baril, Gilles Pialoux, Laurent Cotte, Willy Rozenbaum, Sébastien Gallien, Constance Delaugerre, Nathalie Bajos, Julie Timsit, Gilles Peytavin, Julien Fonsart, Isabelle Durand-Zaleski, Jean-Pierre Aboulker, Bruno Spire, Nicolas Lorente, Gabriel Girard, Jean-Marie Le Gall, Marie Preau, Catherine Capitant, Lucie Marchand, Véronique Doré, Isabelle Porteret, Marie-Christine Simon, Isabelle Charreau, Joanne Otis, France Lert, and a representative of Gilead Laboratories (non-voting member).

### **17.1.2 Meeting periodicity**

The Scientific Committee meets before the opening of clinical sites, then regularly until the end of the trial.

An extraordinary meeting may, at any time, be convened at the discretion of the Scientific Committee Chairperson, at the request of the Sponsor, or at the request of one or more of its members.

After each meeting, a session report is drawn up by the Project Manager in collaboration with the Scientific Committee Chairperson. The report is sent to the members of the Scientific Committee and to people invited during the meeting.

### **17.1.3 Role**

The Scientific Committee is responsible for reviewing the scientific, methodological and ethical problems posed by the trial. It is the authority in terms of the decision. It provides information for all participants and oversees the application of rules for publishing the results.

It ensures the proper functioning of the trial and the respect of the protocol, and verifies its ethics. It receives its information from the methodology and management centre on the progress status of the trial and any problems encountered. It decides whether all pertinent modifications to the protocol are necessary in order to continue the trial. In the event that enrolments are too slow, too many subjects are lost to follow-up, there are too many protocol violations, or for medical and/or administrative reasons, the Scientific Committee may decide to modify or interrupt the trial.

The scientific value of the trial data and material falls under the responsibility of the trial Scientific Committee. All projects using biological data and samples from the trial not indicated in the protocol, all ancillary study projects, whether they originate from members of the Scientific Committee or external investigators, must be submitted in writing to the SC, which will issue an opinion on the scientific, ethical, and technical aspects, and it will submit it to the Sponsor and the Chairperson of the concerned competent authority. If approved, the project will be the subject of a protocol amendment and will obligatorily be accompanied by an information leaflet for participants; however, it will only be applicable to projects directly related to this trial.

The Scientific Committee is responsible for the scientific communication of the trial (see section 19) and access to data and biological samples (see section 20). The Scientific Committee validates the annual safety report addressed to the AFSSAPS and EC.

## **17.2 INDEPENDENT DATA MONITORING COMMITTEE**

### **17.2.1 Composition**

An Independent Data Monitoring Committee will play an essential role in this trial and will function according to the ANRS procedures in force; it will be made up of the following members: an epidemiologist statistician, Dominique Costagliola, a clinician, Yazdan Yazdanpanah, a clinician specialising in STDs, a pharmacologist, Anne-Marie Taburet, a Canadian social sciences researcher, a member of a foreign association and a member of a French HIV association.

### **17.2.2 Meeting periodicity**

The Independent Data Monitoring Committee meets regularly during the entire duration of the trial.

The IDMC may also be convened during the trial, after receiving the approval of the Scientific Committee, and may be called for by the Sponsor, Coordinating Investigator, Methodology and Management Centre, or one of the other investigators, regarding any questions on the scientific and ethical integrity of the trial.

### **17.2.3 Role**



This Committee plays a consultative role for the Sponsor, Coordinating Investigator and the Scientific Committee.

It must make contact with the independent committees of other PrEP trials underway.

It must monitor, during the entire duration of the trial, the safety and protection of participants, as well as the scientific integrity of the trial.

The Independent Data Monitoring Committee for the trial, formed for the requirements of the study, will have access during the trial to uncoded intermediate data and results by treatment group, as well as to all other information justifying review during the study.

It is responsible for reviewing, in complete confidentiality, the efficacy and safety data and for providing the Scientific Committee with clarifications during its decisions as to whether to continue or interrupt the trial. It may only request that an intermediate statistical analysis be performed.

It will be particularly responsible for careful monitoring for the event of HIV infection with virus carrying resistance mutations to antiretroviral therapy.

A charter of data which will be regularly reviewed by the Independent Data Monitoring Committee will be drawn up during the first meeting of the IDMC before the beginning of the trial.

The opinion of the Independent Data Monitoring Committee is sent in writing to the Chairperson of the Scientific Committee. The Sponsor will regularly send the opinion to the Ethics Committee and the competent administrative authorities one of whom is the Afssaps and also as part of the annual trial safety report. A copy is sent to the Project Manager of the Methodology and Management Centre for archiving.

### **17.3 TRIAL METHODOLOGY AND MANAGEMENT CENTRE**

The Sponsor, the ANRS, will delegate the Methodology and Management Centre, Common Service no. 10 (SC10) of INSERM (Director: Jean-Pierre Aboulker) to manage the trial.

The SC10 brings its scientific and technical expertise in biomedical research and is responsible for conducting the trial while respecting the regulations in force under Good Clinical Practice. As such, it will be the authorised manager of all of the trial data, for which it must guarantee their security, integrity and validity.

The project team is made up of a methodologist, a project manager, a statistician, a data manager, assistance and clinical research assistants.

In practice, the SC10 project manager responsible for the trial implements the trial, conducts the trial data monitoring according to a pre-established monitoring plan (see section 18.2), creates and manages the database and performs the statistical analysis of the data (analysis of socio-behavioural self-questionnaires will be performed by the INSERM 912 Unit – ORS PACA). It coordinates the functioning of the investigating centres (clinical departments, hospital pharmacies and related biological analysis laboratories). It regularly informs the Scientific Committee of the trial progress, prepares meetings for the Scientific Committee and Independent Monitoring Committee and the general assemblies for investigators. It actively participates in communicating and publishing the results of the trial.

## **18. CONTROL AND MANAGEMENT OF TRIAL DOCUMENTS AND DATA**

### **18.1 TRANSMISSION OF DATA TO THE TRIAL MANAGEMENT CENTRE**

The data is collected in the electronic case report form, which is the responsibility of the principal investigator at each site.

All advice, facilitating the completion of the electronic CRF, the management and logistics of the study is provided to the investigator at the time of the opening of the site.

All sections of the electronic CRF need to be completed based on the medical file by the investigating doctor or his/her representative, specifically designated over the course of the patient's visits (however, the data collected will remain the responsibility of the principal investigator of the site).

The sections of the electronic CRF related to each visit must be completed within 10 days after the participant visit.

Anonymous copies of the results of clinical exams or biological exams must also be addressed via mail or fax to the CRA or Project Manager of the Methodology and Management Centre within 10 days after the participant visit. These copies must be signed and made anonymous using the number and name of the trial, the code and number of the participant and indicating the date and signature of the investigator or the person designated by him/her and in possession of the required competencies. In the case of a positive HIV test, the results must be sent as soon as possible to the Methodology and Management Centre (within 4 days maximum).

At the end of the trial, all unused materials will be recovered or destroyed by the CRA during the trial closure visit at the site.

## **18.2 MONITORING VISITS**

The trial is monitored with visits to the sites, the transmission of mail and faxes and regular telephone calls.

At each investigation site, the Project Manager or Clinical Research Associate of the SC10 systematically performs a trial kick-off visit, regular monitoring visits during the trial and a closure visit for the site at the end of the trial. These visits concern the clinical department, hospital pharmacy and laboratory responsible for creating the biological sample banks. A first monitoring visit will be performed within a reasonable amount of time after the first enrolment at each of the sites. During the trial, the monitoring plan will be adapted based on requirements, notably in order to increase the frequency of visits to sites where there are difficulties carrying out the trial.

Visits during the trial are aimed at verifying that:

- the trial is being conducted in conformity with the protocol and Good Clinical Practice and, in particular:
  - that the informed consent forms have indeed been dated and signed by the investigator and the patient before any exams required by the protocol are performed;
  - that all serious adverse events have indeed been declared;
- that the data collected in the case report forms match the source files.

The data of the people participating in the trial will be consulted in respecting confidentiality and professional non-disclosure.

Verifications will be conducted on:

- 100% of regulatory data: informed consent and serious adverse events;

- 100% if the following data: subject identification, eligibility criteria, start and end dates of participation in the trial, visit dates, HIV, HBV and HCV serum tests, adverse events, prophylactic treatments for HIV-1 infection, counting the tablets remaining in the bottles returned by the participants.

### **18.3 SPONSOR AUDIT AND INSPECTION BY THE HEALTHCARE AUTHORITIES**

An audit may be conducted at any time by people mandated by the Sponsor and independent of the trial and audited systems. The objective is to ensure the quality of the trial, the validity of its results, and the respect of the laws and regulations in force. For the same purposes, an inspection may be conducted, at any time, by the representatives of the competent health authorities.

By signing this protocol, the investigator has authorised access to the trial files and medical files to the auditors sent by the Sponsor and to the inspectors of the Health Authorities.

The auditors or inspectors are bound by professional non-disclosure and can in no case disclose information that is personal in nature and of which they come to have knowledge.

### **18.4 ARCHIVING AND STORING DOCUMENTS AT THE END OF THE TRIAL**

All documents related to the trial will be archived for 15 years after the end of the trial by the investigative sites and the sponsor.

Copies of the consent forms for the Sponsor will be kept in a sealed envelope by the site investigator on which the participant ID of the corresponding site will be recorded.

Investigators will make sure that the source files and notably the medical files will be available during this trial archiving period.

No trial documents should be destroyed by an investigating site after this deadline without the prior written consent of the Sponsor or its representative.

## **19. SCIENTIFIC COMMUNICATIONS**

All written or oral communications based on the trial data will need to receive the prior consent of the Coordinating Investigator and the trial SC, in respecting the agreements made between the Sponsor and the pharmaceutical laboratories. The SC will receive, from the CMG that is responsible for the statistical analysis of all data generated by the trial, in application of the protocol and its amendments, a written report, which will be submitted to it for its approval.

The Scientific Committee designates the drafting committee(s) responsible for preparing scientific articles and communications based on the report drawn up by the CMG.

The final version of scientific articles and communications must be approved by the Scientific Committee. The SC will ensure, if applicable, the application of special clauses in the agreement between the ANRS and industry partners regarding the publication of the trial results.

## **20. ACCESS TO DATA AND BIOLOGICAL SAMPLES**

All of the material collected in application of the protocol, i.e. the trial data and biological samples, is placed, as from the start of the trial, under the responsibility of the CMG, which is responsible for the study methodology and management. It shall remain under its protection for the entire duration of the trial and afterwards, following the dissolution of the Scientific Committee, unless contrary provisions are made by ANRS. All use of the biological material as part of the trial that is not in the protocol, its appendices, and amendments must be the subject of a request according to the procedures described in section 17.1 (Scientific Committee).

At the end of the trial, i.e. on the anniversary of the date set by the Scientific Committee (see section 10.7), the biological samples kept by the French Blood Establishment of Beynost (see section 11) on behalf of the ANRS will be included in the collection of authorised samples, unless opposition is expressed by each of the participants. The samples will then no longer be available to the SC10 or the Scientific Committee, but will fall under the responsibility of the ANRS.

The transfer of all or part of the trial database to industry partners will be performed, if applicable, according to the terms of the trial collaboration contract signed between these partners and the ANRS before the beginning of the trial.

## **21. INVESTIGATOR OBLIGATIONS**

In conformity with Good Clinical Practice aimed at guaranteeing the quality of the trial, each investigator shall:

- respect the rights of participants and guarantee their safety and well-being,
- ensure his/her availability and that of his/her team,
- ensure that his/her possibilities for recruitment are compatible with conducting the trial,
- to take responsibility for organising the technical structures for implementing specific circuits for the trial (consultations, samplings) and the archiving of documents during the trial and for 15 years after the end of the trial,
- to collect and archive the written consent of participants in a safe place,
- to ensure the respect of the protocol and to oversee the quality of the collection of data in the case report form, and their regular transmission to the SC10 within the predetermined deadlines (10 days after the participant visit) and according to the procedures defined by the SC10,
- to immediately inform the SC10 in the event that a serious adverse event occurs during the trial, according to the procedures described in the protocol (see section 13.6),
- to allow for the regular monitoring of the trial by a representative of the SC10 who needs to have access to the source documents of participants in order to validate the data collected in the case report forms. At any time, the project manager or coordinating investigator may be contacted for any questions regarding the protocol, its practical application or the actions that need to be taken in view of certain events,
- to accept the potential audit of the trial directly by the sponsor or, with his/her authorisation, by other bodies,
- to agree to the inspection of the trial by the Health Authorities who are authorised to do so.

## **22. ANCILLARY STUDIES**

As part of this trial, several specific studies will be performed on sub-groups of subjects:

### **22.1 PHARMACOKINETIC STUDY OF FTC AND TDF IN PLASMA, SALIVA AND RECTAL SAMPLES (ancillary study proposed before randomisation – 14 volunteers).**

This ancillary study will be proposed to participants during pre-enrolment in the main study. Volunteers will be asked to give blood and saliva samples at several different times (0, 30 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h) after a single dose of 2 tablets of Truvada<sup>®</sup>, as well as a series of 2 rectal biopsies by volunteer, two volunteers being evaluated for each time point.

This study is aimed at measuring TDF and FTC concentrations in rectal biopsies at different times after taking a Truvada<sup>®</sup> tablet, to be compared to plasma and saliva levels (see Appendix J).

### **22.2 STUDY OF THE PERMISSIVENESS TO HIV-1 IN RECTAL TISSUE**

A study will be conducted to measure the infectability of rectal tissue with HIV based on observed concentrations of TDF and FTC in rectal biopsies performed in the pharmacokinetic study (see Appendix K).

### **22.3 STUDY OF ANTIRETROVIRAL CONCENTRATIONS IN THE HAIR OF PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV**

These concentrations (sample assay at the nearest visit of the diagnosis of HIV infection) will be compared to the concentrations of paired control subjects as part of a case-control study (see Appendix I and Q).

### **22.4 COSTS STUDY**

The results will be presented in terms of the cost per avoided contamination (trial data) and in terms of the cost per additional year of life and according to QALY (trial and model data). The reference strategy in the two cases will be the absence of PrEP (see Appendix L).

### **22.5 SOCIO-BEHAVIOURAL STUDY (QUALITATIVE SECTION)**

A qualitative study will be conducted to explore **the motivations, difficulties, behaviour and expectations of participants in the trial** (study on 30 subjects requiring the recruitment of at least 60 participants)(see Appendix F).

### **22.6 STUDY OF MINORITY VARIANTS OF RESISTANCE TO NRTIS**

A study of minority variants of resistance to NRTIs will be performed at the laboratory of Prof. Wainberg in subjects infected with HIV (see Appendix M).

### **22.7 STUDY OF THE ROLE OF GENETIC MARKERS ON THE RISK OF HIV INFECTION**

The role of genetic markers on the risk of infection with HIV (HLA, CD4 polymorphism, CCR5) and on interference with the metabolism of antiretrovirals, will be evaluated with a case-control study at the end of the trial (see Appendix N).

### **22.8 STUDY OF TRANSCRIPTOME IN UNINFECTED AND INFECTED EXPOSED SUBJECTS**

This study is aimed at identifying **genomic signatures associated with protection against infection with HIV-1** by analysing the transcriptome in uninfected and infected exposed subjects using a case-control study at the end of the trial (see Appendix O).

### **23. BIBLIOGRAPHIC REFERENCES**

1. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, et al. Population based HIV incidence in France 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2010; 10:682-7.
2. Cazein F, Lot F, Pillonel J, et al. Surveillance de l'infection à VIH-Sida en France, 2009. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2010, 45-46 : 467-72.
3. Velter A, Barin F, Bouyssou A, et al. Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, Prevagay 2009. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2010, 45-46 : 464-66.
4. Boulos D, Yan P, Schanzer D et al. Estimation of HIV prevalence and incidence in Canada. *Can Commun Dis Rep* 2006, 32 :165-74.
5. Alary, M., et al. Persistent Increase in Risky Sexual Behaviour but Stable Seroincidence Among MSM in Montréal. (CAHR, Abstract 202) *Can J Infect Dis* 2003; 14:42A
6. Lavoie, E., et al. Determinants of HIV Seroconversion Among Men Who Have Sex With Men in a Low HIV Incidence Population in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapies Sexually Transmitted Diseases, January 2008, 35, 25-29.
7. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec. Année 2009. Faits saillants. Accessible à [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section documentation, rubrique publications. Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010.
8. Youle M, Wainberg MA. Pre-exposure chemoprophylaxis as an HIV prevention strategy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2003, 2, 102-5.
9. Peterson L et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: A phase 2, double-blind randomized placebo-controlled trial. *PLOS Clinical trials* 2007 2 (5) e27
10. Guest G, Shattuck D, Johnson L et al. Changes in sexual behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sexually Transmitted Diseases* 2008, 12:1002-8.
11. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Forhlich J, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV-infection in women. *Science* 2010, 329:1168-74.
12. Grohskopf L, Gvetadze R, Pathak S, et al. Preliminary analysis of biomedical data from the phase II clinical safety trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (Prep) among US men who have sex with men. Presented at the XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010 Vienna Austria. FRLBC102.
13. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*, 2010;363:2587-99.
14. Wainberg M. Drugs that prevent HIV infection. *Nature* 2011, 469: 306-7.
15. FHI statement on the Femp-prep HIV prevention study. April 18, 2011. accessed on April 24 at [www.fhi.org](http://www.fhi.org)
16. Garcia-Lerma et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with Emtricitabine and tenofovir. *PLOS Medicine* 2008, 5 : 291-299.

17. Garcia-Lerma et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Science Translational Medicine*, 2010; 2; 14ra4
18. Garcia-Lerma et al. Efficacy of intermittent prophylaxis with tenofovir and emtricitabine against rectal SHIV transmission in macaques and relationship to systemic and mucosal drug levels. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 83.
19. Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodoro F, Puig J, et al. 2005. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 1907-1914
20. Wang LH, Begley J, St Claire RL 3rd, Harris J, Wakeford C, et al. (2004). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of Emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20 :1173-1182
21. Hawkins T, Veikley W, St Claire RL3rd, Cuyer B, Clark N, et al. (2005). Intracellular pharmacokinetics of tenofovir diphosphate, carbovir triphosphate and lamivudine triphosphate in subjects receiving triple-nucleoside regimens. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 39 : 406-411
22. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Extracellular and intracellular tenofovir DF and emtricitabine exposure in mucosal tissue after a single dose of fixed-dose TDF/FTC : implications for pre-exposure prophylaxis. Presented at the XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010 Vienna Austria. THBS0305.
23. Liu A, Vittinghoff E, Gandhi M, et al. Validating measures of tenofovir drug exposure in US pre-exposure prophylaxis trial. Presented at the 17<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. February 16-19, 2010, San Francisco CA, USA. Abstract 86.
24. Liu A. Validating measures of tenofovir drug exposure in a US pre-exposure prophylaxis trial. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 86.
25. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Oct;8(10):1079-92.
26. Jackson JB et al. A phase I/II of nevirapine for pre-exposure prophylaxis of HIV-1 transmission in uninfected subjects at high risk. *AIDS* 2003, 17 , 547-553.
27. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, Mirochnick M, Nakabiito C, Fleming T, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1 infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999, 13 : 479-486
28. Mirochnick M, Fenton T, Cagnier P, Pav J, Gwynne M, Siminski S, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women in their neonates. *J Infect Dis* 1998, 178 : 368-374
29. Lamson MJ, Cort S, Sabo JP, MacGregor TR, Keirns JJ. Effects of gender on the single and multiple dose pharmacokinetics of nevirapine. *Pharmacol Res* 1995, 12 : S101
30. Pozniak al et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve subjects *J. of AIDS* 2006, 5, 535-40.

31. Veazey R, et al. Protection of rhesus macaques from vaginal infection by maraviroc, an inhibitor of HIV-1 entry via the CCR5 coreceptor. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 84LB.
32. Brown K, et al. Antiretroviral for prevention. Maraviroc exposure in the semen and rectal tissue of healthy male volunteers after single and multiple dosing. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 85.
33. Wimonasate W. et al. – Successful start of a preparatory HIV cohort study among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand : preliminary baseline, follow-up and HIV incidence data, XVII International AIDS CONFERENCE 3-8 August 2008 Mexico City abstract MOACO 105.
34. F. Van Griensen – Sex predictability, sex spacing and the feasibility of intermittent pre-exposure chemoprophylaxis (iPrEP) to prevent HIV infection among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand – XVII International AIDS CONFERENCE 3-8 August 2008 Mexico City, abstract LPPE 1164
35. A dose escalation study of tenofovir DF in HIV-infected patients. Gilead 601 study. Data on file Gilead.
36. The Temaa ANRS 12109 study group. Tolerance and viral resistance after single dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *AIDS* 2009, 23: 825-33.
37. Dominguez S, Ghosn J, Peytavin G, et al. Efficacy and safety of tenofovir double dose in treatment experienced HIV-infected patients. The TENOPLUS study. *J Med Virol* 2007, 79; 105-10.
38. Duval X, Peytavin G, Breton G, et al. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-infected patients treated with indinavir/ritonavir combination. *AIDS* 2007; 21: 106-8.
39. Pruvost A, Théodoro F, Agrofoglio L, Negredo E, Bénech H. Specificity enhancement with LC-positive ESI-MS/MS for the measurement of nucleotides: application to the quantitative determination of carbocyclic triphosphate, lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate in human peripheral blood mononuclear cells. *J Mass Spectrom.* 2008 ;43:224-33.
40. Pavie J, A. Rachline, B. Loze, L. Niedbalski, W. Rozenbaum, JM Molina and F. Simon.. Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting. *PLoS One.* 2010 Jul 19;5(7):e11581
41. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM Jr et al. Project RESPECT study group. Efficacy of risk reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases; a randomized trial. *JAMA* 1998, 280:1161-7.
42. Department of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. December 17, 2010, 59;RR-12.
43. Baeten J, Celum C. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention among heterosexual African men and women : the Partners PrEP Study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy; July 17-20, 2011. Abst. MOAX0106.



44. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Smith DK et al. Daily oral antiretroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active young adults in Botswana : results from the TDF-2 study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy; July 17-20, 2011. Abst. WELBC01.

CONFIDENTIEL

## APPENDICES

- Appendix A: Opinion of the EC
- Appendix B: AFSSAPS Authorisation
- Appendix C: Insurance
- Appendix D: Participant information leaflet and form for collecting consent
- Appendix E: Reference document for counselling in the ANRS IPERGAY trial
- Appendix F: Socio-behavioural study – Thematic schedule of qualitative interviews –  
Enrolment procedure
- Appendix G: Screening and treatment of STDs during the trial
- Appendix H: Actions to be taken in the event of accidental exposure to HIV
- Appendix I: Measurement of hair concentrations
- Appendix J: Pharmacokinetic study protocol
- Appendix K: Rectal tissue HIV-1 permissibility study protocol
- Appendix L: Costs evaluation
- Appendix M: Study protocol on the minority variants of resistance to NRTIs in subjects  
infected with HIV
- Appendix N: Study protocol on the role of genetic markers on the risk of HIV infection and  
interferences with the metabolisation of antiretrovirals
- Appendix O: Study protocol on transcriptome in uninfected and infected exposed subjects.
- Appendix P: Rating scale for the severity of adverse events in adults
- Appendix Q: Stored Samples
- Appendix R: List of investigative sites expected

**APPENDIX A: OPINION OF THE EC**

CONFIDENTIEL

## APPENDIX B: AFSSAPS AUTHORIZATION

Fax émis par : 33155873642

AFSSAPS U.E.C.

26-88-11 18:28 Pg: 1/1



## AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Nombre de pages : 1  
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 26 AOUT 2011

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Traitement antirétroviral "à la demande" en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada		
Promoteur	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales		
Réf. Promoteur	ANRS IPERGAY (IPERGAY)	N° EudraCT	2011-002645-35
		Réf. Afssaps	Non disponible
			A110842-14
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier		Lucie MARCHAND	
Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé		Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)	
Dossier suivi par : Valérie NADJARIAN		01 53 94 80 92	
Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42		Fax	01 53 94 60 01
CPP destinataire en copie	Ile-de-France IV (Paris - Saint-Louis)	Fax	01.42.38.92.98
		Code	28

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date du 5 août 2011 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version n°2.0 datée du 2 août 2011), suite à la demande de l'Afssaps ;

**L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.** Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Pour le Directeur Général et par délégation  
D. Philippe VELLA  
Chef de l'unité essais cliniques médicaments  
et hors produits de santé

26 AOUT 2011

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte **contact.suivi-ec@afssaps.sante.fr**. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/A110842-14**.

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion des dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'essai sus-cité, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte **ams@afssaps.sante.fr**. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MS/A110842-14**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/A110842-14**

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.**

**Confidentialité**

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

## APPENDIX C: INSURANCE



### ATTESTATION D'ASSURANCE

#### RESPONSABILITÉ CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHES BIOMÉDICALES

*(fin n° 2014 016 10 9 pour 2004 et textes d'application subséquents)*

SOCIÉTÉ HOSPITALIÈRE D'ASSURANCES MUTUELLES  
18, rue Edouard Roche - 69372 LYON CEDEX 03

destinée à l' **AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES  
SUR LE SIDA ET LES HEPATITES  
VIRALES**  
101 RUE DE TOULBIAC  
75013 PARIS

à savoir sous le n° **137.535** Un contrat d'assurance de Responsabilité Civile Promoteur de Recherche Biomédicale, conforme aux dispositions du décret 2006-477 du 26 avril 2006, afin de couvrir les obligations mises à sa charge en application de l'article L.1121-10 du Code de la Santé Publique.

**" IPERGAY : Traitement antirétroviral à la demande en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada. " (PR MOLINA)**

La garantie prend effet au plus tôt le **28 juin 2011**, et est automatiquement acquise en cas notamment de modifications affectant le nombre de sujets ou la durée de la recherche.

La présente attestation ne constitue toutefois aucune présomption d'assurance à la charge de la Société avant validation par les autorités compétentes.

La garantie s'exerce uniquement pour les inclusion réalisées en France.

Fait et Certifié, à LYON, le 29 juin 2011

  
Gaëlle PERRARD  
Service Production



ANRS IPERGAY Trial - Version 3.0 of 01 September 2011

ANRS IPERGAY Trial - Version 3.0 of 01 September 2011

**APPENDIX D: PARTICIPANT INFORMATION LEAFLET AND FORM FOR COLLECTING CONSENT**

The investigator will provide each participant whom he/she informs with a single document consisting of:

- the information leaflet related to the ANRS trial,
- information on what will happen to the biological samples at the end of the trial,
- the consent form.

**These 3 parts cannot be separated.**

For the investigator, an original copy of the complete document will be kept in his/her investigator notebook and a single investigator copy of the form for collecting consent will be kept in an envelope.

As for the sponsor, it will keep a copy of each investigator copy of the completed forms for collecting consent, in an envelope sealed by the site principal investigator.

CONFIDENTIAL



## Information leaflet

### **"ON DEMAND" ANTIRETROVIRAL TREATMENT AS PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN IN FRANCE AND CANADA**

#### **IPERGAY ANRS**

(Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays)

Version no. 1.0 of /2011, which received the favourable opinion of the EC Ile de France IV on xx/xx/xxxx

The coordinating investigator of the trial is Prof. Jean-Michel Molina

The sponsor of the trial is the National Agency for AIDS and Viral Hepatitis Research (ANRS), 101 rue de Tolbiac, Paris 75013

- 
- This information leaflet is a document written for you in order to help you make a decision concerning your participation in the trial described below.
  - You are free to respond yes or no to the question posed to you: would you like to participate in the trial?
  - You have the right to take the time to think about and discuss this trial, and to ask all of the questions you would like, to whomever you wish.
  - You may, at any time, change your mind and ask to no longer participate in this trial. We ask that you inform the trial team of your decision as soon as possible.
-

**The words underlined in the text are defined in the glossary.**

---

## GLOSSARY

---

**Sample collection:** preparation and storage of a part of samples collected from participants in the trial (ex.: blood, cells, etc.). In general, the collected samples are stored in the ANRS centralised **Biological sample bank**

**Counselling:** support to help, to inform persons

**Data:** information collected as part of the trial

**Anonymised data:** data associated with a code that corresponds to the surname and first name of the concerned person and which is only known by the physician and people with access to medical data

**Rights of access:** all people have the right to see the data concerning them

**Right of opposition:** all people have the right to oppose the transmission of data concerning them by the investigating physician to the sponsor. Exercising this right may lead to an end of participation in the trial

**Right of rectification:** all people have the right to request that their data be corrected in the event of errors

**Consent form:** document used to declare knowledge of the procedures for participating in a trial and to provide consent to participate in it

**Enrolment:** time when all of the conditions have been met such that you may participate in the trial

**Coordinating investigator:** doctor supervising the trial at all of the sites participating in the trial

**Trial investigating physician (or investigator):** physician who follows you as part of the trial

**Compliance of the treatment:** taking the treatment in respecting the prescribed regimen

**Placebo:** tablet with the same appearance (colour, shape, taste) as the drug, but which does not contain the drug's active ingredient (*does not contain the antiretroviral molecule in the case of the trial*)

**PrEP:** pre-exposure prophylaxis

**Drug pharmacokinetics:** what happens to the drug in the body

**Sponsor:** legal and financial manager of the trial

**Trial support:** a person who is a member of the trial medical team whose role is to monitor a group of participants during the entire duration of the trial, with regular contact via telephone, Internet or with visits to the site

**Sub-study:** study conducted on only one portion of people participating in the trial

**Randomisation:** method allowing for the trial treatments to be assigned at random. This is the safest method for creating groups of comparable people and so as to thereby allow for the differences between treatments or strategies to be assessed.

---

## IN THIS INFORMATION LEAFLET, YOU WILL FIND:

---

- the goal (objective) of the trial..... page 4
- the conditions that need to be met to participate in the trial ..... p. 5
- the duration of participation in the trial ..... p. 6
- information on the strategy ..... p. 7
- the supports, constraints related to participating in the trial..... p. 8
- the visit calendar ..... p. 8-9
- the risks and benefits..... p. 10
- what is called for at the end of the study..... p. 11
- rights related to participating in the trial ..... p. 12
- **a consent form, on the last page: this document is signed to attest to your willingness to participate in the trial and contains the contact information of the trial investigating physician to be contacted if needed.**



Dear Sir,

The investigating physician for the trial is inviting you to participate in the IPERGAY (Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays) trial.

This trial will be conducted in France and Canada, in men having sex with men (HSH), a group of the population with a very high exposure to risk of contamination with HIV.

---

## I. TRIAL OBJECTIVES

---

**The trial in which we are asking you to participate has the objective of evaluating, in gays/HSH exposed to the risk of contamination with HIV, a strategy for preventing HIV infection, including antiretroviral treatment (Truvada® or placebo of Truvada®) taken "on demand", the treatment is only taken during periods of sexual activity.**

### **What is the infection situation for HIV in gays/HSH?**

The number of new HIV-positive declarations in the group of male homosexuals remains stable, or has even increased in France and Canada, whereas it has decreased overall. Similarly, we have observed an increase in the number of other sexually transmitted diseases in this same population. This situation is indicative of the persistence of at-risk sexual behaviour in this population. According to the last Presse Gay Survey (Velter 2007), 33% of respondents in the gay press had had at least one anal penetration not protected by a condom with occasional partners during the past twelve months. The high proportion of HIV-positive among homosexuals leads to a increased risk of contamination with HIV during unprotected sex. According to the Prévagay survey conducted in 2009 in Paris in gay establishments, 17.7% of men frequenting these locations were HIV-positive and approximately 20% of them did not know it.

These HIV contaminations occur despite knowledge by homosexuals of the modes of transmitting HIV and the protection offered by condoms. It seems that current preventative strategies are not sufficient in limiting the increases of contaminations in gays.

### **What can be done to curb the epidemic in gays/HSH?**

Thus, new approaches and new tools for preventing infection with HIV are necessary. Among the preventative measures that may be proposed, pre-exposure antiretroviral treatment (PrEP) deserves evaluation.

Research is underway on PrEP, in Northern as well as in Southern countries and in different types of exposed populations (gays, women, drug users, couples with different HIV statuses, etc.). Antiretrovirals have already been in use preventively for more than 15 years in preventing mother-child transmission of HIV and have been evaluated in clinical trials. The CAPRISA 004 trial in women showed positive results for a tenofovir vaginal gel. The iPrEx study conducted in the United States, Latin America, South Africa and Thailand studied the efficacy and safety of Truvada® or Truvada® placebo in continuous treatment in gays/HSH. It showed a modest reduction in terms of the number of contaminations in the group treated with Truvada® as compared to the group receiving placebo. The efficacy seemed directly related to the compliance of the treatment. However, the FEM-PrEP trial, conducted on 2000 women in Africa did not show the benefit of Truvada® administered as one tablet per day in preventing HIV infection. Several other studies in progress around the world are studying this continuous treatment strategy. But, regardless of the results of these studies, it is not very likely that a continuous treatment strategy will be used in practice, in considering the constraints of permanent antiretroviral treatment, its potential adverse effects and its cost. Treatment regimens taken intermittently are, therefore, particularly interesting to evaluate, and this is why we are inviting you to participate in this trial.

By offering you the access to several preventive tools, the investigators' goal is to decrease the number of HIV contamination and others sexually transmitted diseases in the trial participants.

---

## II. CONDITIONS FOR PARTICIPATING IN THE TRIAL

---

If you decide to participate in this trial, a first visit (called a "pre-enrolment visit") is called for during the 4 weeks before starting the trial treatment. It will allow for it to be verified whether you may indeed participate in the trial. The doctor performs an exam of your health condition (consultation, clinical exam, blood draw, HIV and sexually transmitted diseases screening, hepatitis B and C screening).

### The conditions for participating in the trial are the following:

- be 18 years old and up,
- be male (or transgender) having sex with men,
- not be infected with HIV-1 or HIV-2,
- have an elevated risk for contamination with HIV, i.e. have had anal sexual relations (sodomy) with at least 2 different partners in the past 6 months without the systematic use of a condom,
- have satisfactory kidney function,
- have satisfactory liver function (measured with an ALT less than 2.5 times the value above normal),
- have lab tests with neutrophil granulocytes  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , haemoglobin of  $\geq 10\ \text{g/dL}$  and platelets of  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$  (blood components),
- not be infected with hepatitis B or hepatitis C,
- agree to be contacted personally, by telephone if possible, text message or e-mail, on a regular basis (about once per week)
- agree to the constraints imposed by the trial (see the calendar in part V of the leaflet),
- be enrolled in or a beneficiary of a Social Security programme (State Medical Aid or AME is not a Social Security programme),
- have signed the consent form (which is at the end of this document): this form needs to be signed before carrying out any exams (ex.: blood draws, etc.) called for as part of the trial,

### The following situations are not compatible with participation in the trial:

- stable and exclusive relationship with a person,
- systematic use of a condom during sexual relations,
- expected to move abroad for more than 3 consecutive months or move expected to a city too far away from a site participating in the trial,
- presence of anomalies on the urine dipstick: glycosuria or significant proteinuria  $> 1+$ , haematuria or significant leukocyturia  $> 2+$ , in the absence of infection,
- history of chronic kidney disease, osteoporosis, osteopaenia (decrease in bone density),
- history of pathological bone fracture not related to trauma,
- treatment with Interferon, Interleukin, corticosteroids or antiretrovirals,
- treatment which could prevent elimination of the antiretrovirals via the kidneys,
- treatment during the investigation (participation in another trial),
- administration (during or expected) of a treatment that may be toxic to the kidneys (long-term anti-inflammatory),
- taking intravenous drugs,
- a gastro-intestinal disease (or chronic nausea or vomiting) disrupting the absorption of treatments,

- serious disease which could require a treatment that could disrupt the compliance of the treatment,
- failure to comply with the trial follow-up calendar.

If, after verifying these conditions, it is determined that you may not participate in this trial, the physician will decide with you the most appropriate way to treat your situation.

---

### III. TRIAL OUTLINE

---

It is expected that 300 participants will first be enrolled at several sites in France and Canada, and if it is deemed that the trial is proceeding in a satisfactory manner, the number of participants will be increased to a total of 1900 participants.

The duration of participation in the trial for an individual participant is variable. Follow-up for each participant should be 1 to 4 years, depending on the date that you are enrolled.

Participants are divided between 2 groups (950 participants per group) at random (randomisation) just before enrolment in the trial. You will have one in two chances of being in one of the 2 following groups: the Truvada<sup>®</sup> or placebo group :

- The Truvada<sup>®</sup> group : taking tablets of Truvada<sup>®</sup>
- The placebo group : taking tablets of placebo

This treatment will be taken "on demand" which means that it is based on your sexual activity; this treatment will be taken over a maximum of 4 years.

In the two groups, it will be associated with an overall offer of prevention (individual support, counselling, screening for HIV and sexually transmitted diseases, supply of condoms and gels, vaccination against hepatitis A and B, post-exposure treatment of the HIV infection - also called emergency treatment) for which treatment will be free of charge.

If you decide to participate in this trial, **you should know that neither you nor your physician may choose or know the group and, therefore, the treatment (Truvada<sup>®</sup> or placebo) that you will receive.**

**Your treatment is personal and may not be given to any other person, notably to a sexual partner.**

---

### IV. TRIAL STRATEGY

---

#### **Truvada<sup>®</sup>: what you should know**

Truvada<sup>®</sup> is the fixed combination of two active antiretroviral (tenofovir + emtricitabine) drugs for HIV-1. It is indicated in combination with other antiretrovirals for the treatment of adults infected with HIV-1.

It is supplied by Gilead Sciences laboratories.

It comes in the form of film-coated tablets of 245 mg tenofovir disoproxil and 200 mg emtricitabine (in a bottle with 30 tablets).

It is contraindicated in the case of a history to allergies to tenofovir, emtricitabine or one of the excipients and in the case of severe kidney failure.

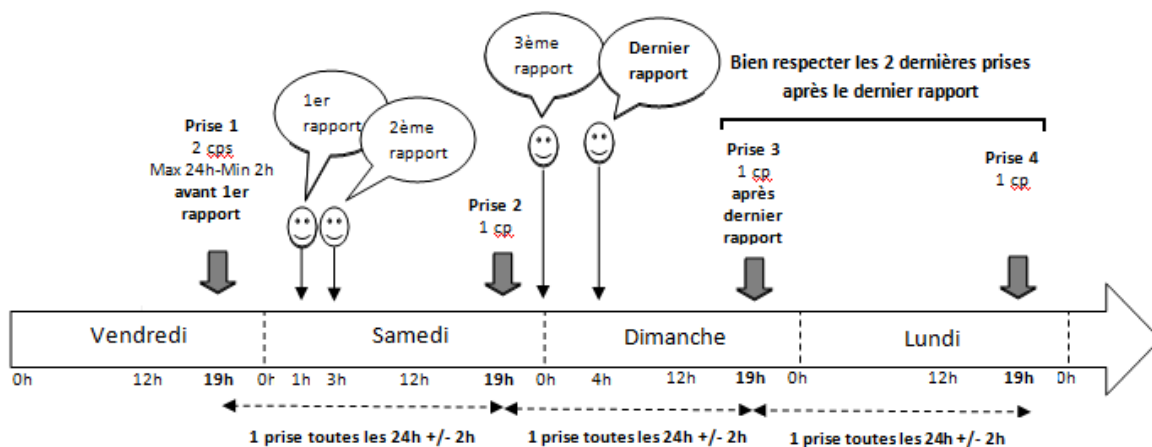
Depending on your treatment group, you will take:

- 2 tablets of Truvada® or placebo within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before sexual relations)
- then 1 tablet of Truvada® or placebo every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including after the last sexual relation,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada® or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

**These last two doses of Truvada® taken after sexual relations are extremely important for maximum protection against HIV.**

For example, for relations on Friday and Saturday night, start the treatment (2 tablets) on Friday night no later than 2 hours before first sexual relations (or even on Friday afternoon if the relations are planned), continue the treatment (1 tablet) Saturday night and Sunday night, and take the last tablet Monday night.

The tablets will be taken every 24 hours, with 2 hours of leeway before or after the scheduled time.



With regard to the following periods of sexual activity, the regimen will be resumed and 2 tablets taken before first sexual relations, unless the last dose of Truvada® was less than one week prior, in which case only 1 tablet will be sufficient.

The treatment will preferably be taken with a meal or just afterwards.

**The use of a condom is essential** ; in fact, you do not know the treatment you are taking (Truvada® or placebo) and the condom is, to date, the best way of preventing the transmission of HIV and other sexually transmitted diseases.

#### Taking other drugs during the trial:

It is important that you inform the doctor regarding the drugs (with or without a prescription) that you are taking or expect to take during the trial.

If you receive post-exposure treatment (emergency treatment) with tritherapy, the trial treatment (Truvada® or placebo) will be interrupted during this period and resumed once the post-exposure treatment has been completed. You will need to inform the doctor who is prescribing you the post-exposure treatment about your participation in the trial and that you are potentially taking

Truvada® as part of the trial. Post-exposure treatment will consist of a combination of Combivir® and Kaletra® for 28 days, unless the doctor who is treating you has an opinion to the contrary. At the beginning of the trial, you will be provided with a card that you will need to keep with you, indicating your participation in the trial and the specifics of the post-exposure treatment to be prescribed in the event of exposure.

Since Truvada® is eliminated by the kidneys, the combination of drugs with kidney toxicity is not recommended.

---

## V. WHAT MEASURES ARE PROVIDED FOR SUPPORT AND WHAT ARE THE CONSTRAINTS RELATED TO PARTICIPATION IN THE TRIAL?

---

### What will your medical follow-up be?

#### *Consultations*

In order to evaluate the safety of the treatment and screen and treat potentially sexually transmitted diseases, you will be seen by a doctor one month (M1) after the enrolment visit in the trial, then 1 month later (M2) and every 2 months for a medical visit, and this will continue for 1 to 4 years based on your enrolment date in the trial.

If you are not protected against hepatitis B and hepatitis A, a vaccination will be proposed to you. It is not obligatory, but is recommended due to the elevated risk in view of these types of hepatitis in men having sex with other men.

In the event of the onset of symptoms that could be indicative of HIV (primary infection), you will need to go to the trial site to which you have been assigned immediately in order to have blood draws to detect potential contamination. These symptoms may include flu-like symptoms with a persistent fever, skin rash (spot on the skin), fatigue, mouth ulcers, lymph nodes (lumps in the neck, under the arms, or on the upper legs) or leg pain.

In the event of a confirmed HIV infection, the trial treatment will be interrupted and you will be treated as soon as possible for your infection in a specialised department. One visit as part of the trial will take place every 6 months in order to assess the HIV infection (onset of clinical manifestations, treatments taken, blood draws of 38 mL, or 6 tubes).

#### *Blood draws*

At the time of each visit, you will have a blood draw of 18 to 45 ml, or 4 to 9 tubes. These draws will be used to perform blood tests and, in particular, combined serum tests of the latest generation, in order to detect HIV infections early.

The blood draws will also allow blood samples to be prepared to create a biological sample bank. These samples will be sent to the French blood establishment (EFS) in Beynost (France). Each sample is labelled and numbered in an anonymous manner (no name will appear on it). These samples may be used for additional genetic and virologic research as part of this trial, such as:

- Genetic studies (see the sub-studies - parts VI and VII of the information leaflet)

A genetic study will be conducted to study the effect of genes on the risk of HIV infection, and also on interferences with the outcome of antiretrovirals in the body.

Another genetic study will be conducted to study gene expression profiles (transcriptome analysis) and to identify markers associated with protection against HIV infection and primary infection.

- Virologic studies

Samples may be used to measure the concentration of the trial treatment in the plasma and, in the case of infection, to measure the HIV viral load in the plasma and cells, the HIV genotyping for drug resistance.

In the event of HIV infection, a frozen plasma sample (1 mL) from the biological sample bank will be sent in Canada to a laboratory associated with the trial for an in-depth study on viruses (measurement of viruses using an ultra-sensitive technique, study of virus mutations).

#### *Other exams and samples*

Swab samples (a type of large cotton bud) in the mouth, on the genitals and in the anus and a urine sample may be performed at the time of each visit, depending on whether or not you present with symptoms of sexually transmitted diseases. Moreover, these samples and the urine sample will be performed systematically every 6 months. A portion of these samples will be frozen. These samples will be sent to the French blood establishment (EFS) in Beynost (France). Each sample will be labelled and numbered in an anonymous manner (no name will appear on it). These samples will be used for additional research on sexually transmitted diseases.

A hair sample of at least 2 cm will be collected every 4 months in order to perform an assay on the trial drugs.

#### **How will you be supported during your participation?**

In order to better organise your participation in the trial, you will be assisted in following the trial treatment regimen and you will be supported in your prevention efforts by a support team member, whom you will meet during your first visit.

At the time of each visit you will have an interview with him/her, during which you may access information on preventing HIV infection and other sexually transmitted diseases.

He/she will propose to you, if you wish, that you receive specific, individual counselling to reinforce your prevention, based on a motivational approach at D0 (day 0, the first day), M1 (1<sup>st</sup> month) and M12 (month 12). Additional sessions may be arranged if you wish. These interviews will be conducted, at your convenience, outside of the visits called for in the protocol calendar.

During the first three months of the trial, participation in focus groups (group interviews) will also be proposed to you in order for you to be able to meet with other participants in the trial and to share regarding compliance of the treatment and your experience participating in the trial.

Your trial support team member will contact you regularly, either by phone (call or text message) or via e-mail, in order to answer your questions, make sure that you understand the study, verify your tolerance of the treatment and its supply, remind you of the date, place and time of your next appointment and evaluate your compliance of the treatment with regard to sexual relations, asking that you complete a compliance questionnaire online.

#### **Questionnaires to be completed and interviews during the trial**

Before each visit, you will be asked to complete a questionnaire (online). These questionnaires are anonymous and confidential and will not be viewed by the on-site trial team. The enrolment and annual questionnaire will include questions regarding your socio-demographic profile, your social life and lifestyle, your possible consumption of alcohol and psychoactive substances (drugs), your sexuality and the impact of your participation in the trial. The questionnaire to be completed every 2 months will be shorter and will be with regard to your sexual practices at the time of your last sexual relations with a man and your compliance of the trial treatment.

You will be asked to participate in a socio-behavioural study conducted on 30 participants with the objective of better knowing and understanding the experience of participants during the trial.

This study will include 4 interviews, at enrolment, M2, M12 and M24, which will allow for the exploration in greater detail of potential changes in the perception of risk and prevention practices instilled by the trial.

**The calendar for your participation in the trial**

The trial calendar (next page), indicates the details of the visits, exams performed and questionnaires to be completed at the time of each visit.

In order for the trial to be successful, it is important that the visit calendar be followed to the greatest extent possible. If you cannot go to a consultation, let the trial support team member know so that you can work together to find a solution.

If you agree to participate in this study, this means that you agree to the constraints of the consultations and exams, as presented in the calendar. Do not hesitate to ask the investigating doctor all of the necessary questions regarding this subject. If you wish, at the time of each consultation, he/she may provide you with information concerning your follow-up as part of the trial.

CONFIDENTIAL

**Trial calendar:**

	4 weeks before starting the treatment W -4		Return of the 1 <sup>st</sup> bottle D0 (day 0)	1 month after D0 M1 (month 1)	1 month after M1 M2	Every 2 months M4, 6, 8, etc.	Annual visits M12, 24, 36, 48	Visit if HIV infection
<b>Signed consent</b>	<b>X</b>	Treatment group randomisation						
Questionnaire to be completed			X		X	X	X	
Scheduled support programme, returned condoms and gels	X		X	X	X	X	X	X
Return of treatment bottle(s)			X	X	X	X		
Clinical exam	X		X	X	X	X	X	X
STD screening (samples)	X		X	X	X	X	X	X
Biological exam	X		X	X	X	X	X	X
Urine dipstick	X		X	X	X	X	X	
Hepatitis B and C serology	X						X	
Hepatitis A serology			X					
Syphilis serology			X			Every 6 months	X	
HIV serology	X		X	X	X	X	X	X
Sample banks			X	X	X	X	X	X
Hair sample						Every 4 months	X	
<i>Total number of tubes (quantity of blood)</i>	<i>4 (18 ml)</i>		<i>7 (35 ml)</i>	<i>4 (22 ml)</i>	<i>4 (22 ml)</i>	<i>4 to 6 (22 to 27 ml)</i>	<i>7 (37 ml)</i>	<i>6 (34 ml)</i>

*D0 corresponds to the return of the first bottle of Truvada or Placebo (30 tablets), based on the randomisation group; M1 is a visit that allows for the verification of treatment tolerance;*

*Sexually transmitted diseases (STD) are tested at the time of each visit, samples will be collected systematically every 6 months (blood, urine and throat, genital and anal swabs), and only if you present with clinical manifestations during other visits;*

*One hair sample will be performed every 4 months for drug testing.*

Your participation in the trial will be compensated in particular for transport expenses. At the end of the study, if you attend all the visits, you will receive an amount of 70€.

---

## **VI. "PHARMACOKINETIC STUDY OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR IN PLASMA, SALIVA AND RECTAL SAMPLES" SUB-STUDY**

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "Pharmacokinetic study of emtricitabine and tenofovir in plasma, saliva and rectal samples" sub-study, emtricitabine and tenofovir being the two compounds of Truvada®

This sub-study performed on 14 participants, will be proposed to you before enrolment in the main trial. A specific information leaflet and consent form will be provided to you.



---

**VII. "ROLE OF GENETIC MARKERS ON THE RISK OF HIV INFECTION STUDY" SUB-STUDY**

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "Role of genetic markers on the risk of HIV infection" sub-study.

The objective of the sub-study is to research genetic markers that could be associated with a higher risk of contamination with HIV and also to study the effect of certain genes on what happens to antiretrovirals in the body.

You should know that you may refuse to participate while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

**What does this sub-study consist of?**

You will have an additional 7 mL blood sample (1 tube) drawn during the D0 visit. This sample will be frozen and stored in the sample bank. This study will be performed at the end of the trial.

---

**VIII. "TRANSCRIPTOME STUDY" SUB-STUDY**

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "Transcriptome study" sub-study.

The objective of this study is to study the expression profiles of genes in order to identify genetic markers associated with protecting against HIV infection and primary infection.

You should know that you may refuse to participate while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

**What does this sub-study consist of?**

You will have an additional 3 mL blood sample (1 tube) during the D0 visit and, if you have been contaminated by HIV, at the time of the diagnosis visit. This sample will be frozen and stored in the sample bank. This study will be performed at the end of the trial.

---

**IX. "SOCIO-BEHAVIOURAL STUDY" SUB-STUDY**

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "Socio-behavioural study" sub-study.

The objective of this study is to better know and understand the experience of participants during the trial. This study will be conducted on 30 participants and will include 4 interviews, at enrolment, M2, M12 and M24, which will allow for the exploration in greater detail of potential changes in the perception of risk and prevention practices instilled by the trial.

You are free to refuse to participate while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

**What does this sub-study consist of?**

You will be put into contact with the social science researchers responsible for the study and a first interview will be proposed to you around the time of the enrolment date. The interviews will take place outside of the main study visits, at the trial site to which you have been assigned. The interviews will last approximately 2 hours at enrolment and at M24, 1 hour at M2 and at M12. The interviews will be recorded in order to be analysed.

---

## IX. RISKS AND BENEFITS

---

### Expected benefits

As part of this trial, you will receive:

- support and information on preventing HIV infection and other sexually transmitted diseases
- screening and treatment free of charge for all sexually transmitted diseases, and orders for your treatment or your partners' treatment
- free vaccinations against hepatitis A and B in the absence of serum protection
- treatment post-exposure to HIV infection
- early treatment for HIV infection if it occurs
- provision of condoms and gels

You will contribute to the improvement of knowledge in the field of the prevention of HIV infection. You will be a participant in research for which the results may benefit numerous people.

### Risks

The possible risks as part of your participation in the trial are linked to blood draw and to medicine. The risks linked to blood draw include pain, bleeding, bruising. The majority of the adverse effects of Truvada® are moderate and temporary and do not require the discontinuation of treatment.

• **The most frequent side effects** are the following:

nausea, vomiting, diarrhoea, headaches, dizziness, fatigue, creatinine increased (kidney function marker),

In iPrEx trial (trial on pre-exposure antiretroviral treatment performed in South America, United States, South Africa and Thailand), the most frequent side effects were headaches (4% in the Truvada group and 3% in the placebo group), diarrhoea (4% in the Truvada group and 4% in the placebo group), nausea (2% in the Truvada group and less than 1% in the placebo group), creatinine increased (2% in the Truvada group and 1% in the placebo group) and unexplained weight loss (2% in the Truvada group and 1% in the placebo group).

• **The others side effects possibly observed** are the following:

abdominal pain, digestive discomfort, insomnia, abnormal dreams, skin rash, urticaria, pigmentation disorders (discolouration possible, especially in black subjects: palms and soles of feet), decrease in white blood cells (neutropaenia), excessive increase in lipids or triglycerides in the blood (hypertriglyceridaemia) and/or sugar in the blood (hyperglycaemia), anomalies in liver and pancreatic function biological tests.

• **Most rarely** : decrease in red blood cells (anaemia), decrease in long-term bone density, renal failure. Therefore, during treatment with tenofovir, the doctor will order regular kidney function blood tests.

### Surveillance

During the trial if, for example, you have health problems and treatment is necessary, or if there are adverse effects that justify this, you may decide at any time with the doctor who is following you as part of the trial to stop the trial treatment. You will continue to be followed as part of the trial.

At the beginning of the trial you will be provided with a card indicating that you are participating in the trial. If the doctor who is following you as part of the trial is absent or cannot be reached and it is an emergency and your medical treatment requires that the treatment you are taking be known: Truvada® or placebo, the doctor who is treating you may contact the telephone number on the back of this card.

During the entire duration of the trial, scientific committees monitor the onset of adverse effects and strategy failures. These include community representatives (associations for the fight against AIDS, LGBT associations, etc.). These committees monitor the safety of the people participating and that the research is proceeding well. If necessary, for safety reasons for example, they may decide to end the trial.

---

## X. WHAT WILL HAPPEN AT THE END OF THE TRIAL?

---

If the results are favourable and show a benefit for the therapeutic intervention, another so-called "open-label" study will be offered to volunteers who would like to be supplied with Truvada® for a period of at least one year.

All participants may discuss their experience during the trial with the doctor.

The overall trial results (results for all participants, never including names) are sent after the end of the trial to those who would like them.

---

## XI. WHAT ARE YOUR RIGHTS?

---

In order to complete this information, we would like to remind you that you may:

- take your time to think before deciding to participate in this trial,
- leave the trial at any time without providing a reason, by simply informing the trial team,
- know information about your health,
- be kept informed in the case of an event that could have consequences on the course of the trial,
- be informed of your results and the overall results of the trial,
- verify and rectify the data concerning you,
- oppose the transmission of data concerning you,
- obtain compensation in the event of damages.

### **The data concerning you:**

As part of this trial, in which the National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) is inviting you to participate, your personal data will be processed to analyse the research results, in view of their objective, as presented to you.

For these purposes, the medical data concerning you and the data regarding your lifestyle, as well as inasmuch as these data are necessary to the trial, your socio-demographic profile (country of birth, level of education, employment status), your ethnicity, data regarding your sex life, will be sent to the trial Sponsor or people or companies acting on its behalf, in France or abroad.

These data will not identify your surname and first name, but will instead use a number and code. These data may also, under conditions ensuring their confidentiality, be transmitted to French or foreign health authorities (drug agencies, etc.), or to other partners of ANRS.

In accordance with the provisions of the law on computers, files and liberties, you have the right to access and correct your information. You also have the right to object to the transmission of data covered by doctor-patient privilege, which may be used and processed within the context of this research. The exercise of this right will lead to the discontinuation of participation in the trial.

You may also access all of your medical data, directly or via the intermediary of the doctor of your choice, pursuant to the provisions of Article L.1111-7 of the Public Health Code.

For all questions concerning these rights, you may address the doctor following you as part of the trial. If you wish, information on the trial and your participation will be sent to your treating physician.

This trial has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on xx/xx/xxxx and the authorisation of the AFSSAPS on 26/08/2011.

The sponsor of this trial, the ANRS, has taken out a civil liability insurance policy in the event of damages, in conformity with the provisions of the Public Health Code, through <indicate the name and address of the insurance company>.

Moreover, the Public Health Code guarantees compensation to those who have suffered damages due to participation in research.

We would like to inform you that you will be added (name, trial name and participation period) by your doctor to the national list of people participating in biomedical research projects, as stipulated by Article L. 1121-16 of the Public Health Code.

You will have the possibility of verifying with the Ministry of Health the accuracy of the data concerning you, present in this file, and the destruction of this data at the end of the term called for by the Public Health Code.

---

## **XII. WHAT DO YOU DO IF YOU HAVE QUESTIONS OR PROBLEMS?**

---

If you ever have medical problems or questions about this trial, or in case of research-related injuries, or questions about research subject's rights, you can call Dr ..... at [*insert the telephone number*].

## Information on what will happen to your biological samples at the end of the trial

Dear Sir,

As was specified to you in the information leaflet specific to the ANRS IPERGAY trial, in which you were asked to take part, it is anticipated that biological samples will be collected in order to test for sexually transmitted diseases.

If the samples are not totally used up at the end of this trial, they may be used for other scientific research on HIV and other sexually transmitted diseases, unless you oppose this.

These remaining samples:

- will be kept at the EFS (French blood establishment – Beynost site) in charge of the logistical management for ANRS, and under the scientific responsibility of Common Service no. 10 of INSERM (Paul Brousse Hospital, Villejuif). They will be kept at this site as long as the ANRS will have the authorisation to keep biological collection.
- may in no case be used to examine genetic characteristics without your written consent.
- may be linked to your medical data initially collected for the IPERGAY trial. You have the right to access, rectify or refuse this in conformity with the law. These rights may be exercised via the investigating doctor who is following you as part of the IPERGAY trial.

**You are free, at any time, to refuse this further use for research purposes by contacting the trial investigating doctor.**

Your decision will not have any consequences on your participation in the IPERGAY trial or on your medical treatment throughout the trial.

- 
- In conformity with the law, you may not receive compensation.
  - The ceded samples may not be sold.
  - For the management of samples, the EFS uses a computer file authorised by the National Commission on Computers and Liberties (CNIL). This file contains anonymous data that allows for your samples to be identified.
-



Version no. 3.0 of 01/ 09/2011, which received the favourable opinion of the Ile de France IV EC on xx/xx/2011

Sponsor: ANRS      Coordinating Investigator: Prof. Jean-Michel MOLINA

Mr .....(first name and surname)

**I certify:**

- that I received the information leaflet dated 01/ 09/2011,
- that I had the possibility to ask all of the questions that I wanted regarding the nature, objectives, potential risks and constraints related to my participation in this trial,
- that I have had enough time to reflect between when I received the information and signing this consent form.

I understand the constraints, in particular the regular visits to the hospital and samplings, and the benefits related to my participation in this trial, which will last a maximum of 4 years.

I understand that I am free to interrupt my participation in this trial at any time without explaining why, but I will do my best to inform the physician of this.

I have been assured that the decisions made for my health may be taken at any time and, with my agreement, in conformity with knowledge regarding <specify the disease/situation>.

I have noted that blood and biological samples will be collected during the trial and stored anonymously. They will allow the analyses called for by the trial to be performed.

I agree for the data recorded at the time of this trial to be collected, processed and made digital. I understand that the right of access provided for under the amended law of 6 January 1978 regarding computers, files and freedom may be exercised at any time by the doctor who is following me as part of the research and that I may exercise my right to rectification and opposition.

I agree for the scientists involved in this trial, as well as those mandated by the Health Authorities, in France and abroad, to have access to the information in the strictest respect of confidentiality.

My consent does not release the trial organizers of their responsibilities. I retain all my rights, as guaranteed by law.

At the end of the study, I may be informed of the overall results by the trial investigating physician.

I have been informed via the information leaflet that my samples may be used at the end of the trial for other research on HIV infection and other sexually transmitted diseases, **unless I oppose this.**

<input type="checkbox"/> <b>authorise the storage of my biological samples for future research</b>	<input type="checkbox"/> <b>oppose the storage of my biological samples for future research These will be destroyed at the end of the trial.</b>
--	--

I freely agree to participate in this trial under the conditions specified in the information leaflet.

<p>I agree to participate in the "Genetic markers study" sub-study    YES  <input type="checkbox"/> NO                                    <input type="checkbox"/></p>	Participant's signature
--	-------------------------

I agree to participate in the "Transcriptome study" sub-study  YES  NO

I agree to participate in the "Socio-behavioural study" sub-study  YES  NO

On [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

I, the undersigned, Dr..... certify that I have communicated to the participant all information related to this trial, have answered all of the participant's questions and collected the participant's consent.

On [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

Write or affix the pre-completed label  
Department name: .....  
Address and telephone: .....

Doctor's signature



## **Information leaflet concerning the sub-study "Study of emtricitabine and tenofovir in plasma, saliva and rectal samples"**

Version no. 3.0 of 01/09/2011, which received the favourable opinion of the Ile de France IV EC on  
xx/xx/2011

### **As part of the ANRS IPERGAY trial**

(Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays)

### **"ON DEMAND" ANTIRETROVIRAL TREATMENT AS PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN IN FRANCE AND CANADA**

If you agree to participate in the trial, the investigating physician may also invite you to participate in the "Pharmacokinetic study of emtricitabine and tenofovir in plasma, saliva and rectal samples", with emtricitabine and tenofovir being the 2 molecules that make up Truvada®.

The sub-study objective is to measure, at different times (0, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 h) the concentration of 2 molecules in the blood, saliva and rectal tissue, after a single administration of 2 tablets of Truvada® and to compare them. This study will also study the infection of the rectal tissue with HIV based on the quantity of antiretrovirals in this tissue.

The study will be conducted on 14 volunteers. It will last one day, plus one appointment the next morning. This study will be conducted before you are enrolled in the main trial.

You are free to refuse to participate in this sub-study, while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

#### **What does this sub-study consist of?**

If you agree to participate in this sub-study, you will go to the investigative site between 8 and 8:30 a.m. A sampling device (Cathlon) will be inserted into a vein in your arm in order to be able to draw blood without needing to prick you again. A first sampling will be performed before the drug is taken (3 mL or 1 tube). Then you will take the 2 tablets of Truvada® and blood samples on the Cathlon will be performed (3 mL) at 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 2 tablets will be taken. The Cathlon will be removed at 8 h. You will return the next morning for a last blood draw 24 h after taking the 2 tablets. The total quantity of blood drawn during this study is 21 mL.



A saliva sample will be performed at the same time (before taking the tablets, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 h after taking the 2 tablets). This sample consists of chewing a piece of cotton for approximately 45 seconds.

You will have a session with 2 rectal samples during an anoscopy, which will also be used to test for condylomata ("genital warts" caused by the HPV virus). Following these samples, a healing period is needed (approximately 2 months) during which anal relations will need to be avoided or a condom must be used.

Blood, saliva and 2 rectal samples will be frozen. These samples will be sent to the French blood establishment (EFS) in Beynost (France). Each sample will be labelled and numbered in an anonymous manner (no name will appear on it). All of the samples (for all participants) will then be sent to the laboratory responsible for performing measurements and analysing the results of this sub-study. The second rectal sample will be sent directly to the laboratory studying the tissue infection.

If you agree to participate in this study, you must respect your morning appointments and agree to spend 8 hours at the investigative site. You will be compensated on an hourly rate based on the constraints you must undergo (120 euros).

One month after participating in this sub-study, a second pre-enrolment visit will be performed in order to verify that the conditions for participating in the trial are still being met.

CONFIDENTIAL

## Consent form for the pharmacokinetic sub-study

**Version no. 3.0 of 01/09/2011, which received the favourable opinion of the Ile de France IV EC on xx/xx/2011**

**Sponsor: ANRS      Coordinating Investigator: Prof. Jean-Michel MOLINA**

Mr .....(first name and surname)

**I certify:**

- that I received the information leaflet concerning the pharmacokinetic sub-study of 01/09/2011,
- that I had the possibility to ask all of the questions that I wanted regarding the nature, objectives, potential risks and constraints related to my participation in this sub-study,
- that I have had enough time to reflect between when I received the information and signing this consent form.

I understand the constraints related to my participation, particularly the fact that I will have to remain for 8 hours at the investigative site and will return the next day for a last sample (blood and saliva).

I understand that I am free to interrupt my participation in this sub-study at any time without explaining why, but I will do my best to inform the physician of this.

I have noted that the blood, saliva and rectal tissue samples will be performed during the sub-study and stored in an anonymous manner. They will allow the analyses called for by the sub-study to be performed.

I agree for the data recorded at the time of this trial to be collected, processed and made digital. I understand that the right of access provided for under the amended law of 6 January 1978 regarding computers, files and freedom may be exercised at any time by the doctor who is following me as part of the research and that I may exercise my right to rectification and opposition.

I agree for the scientists involved in this study, as well as those mandated by the Health Authorities, in France and abroad, to have access to the information in the strictest respect of confidentiality.

My consent does not release the trial organizers of their responsibilities. I retain all my rights, as guaranteed by law.

I have been informed via the explanatory note in the main trial information leaflet that my biological samples may be used at the end of the trial for other research on HIV infection and other sexually transmitted diseases, **unless I oppose this.**

<input type="checkbox"/> <b>authorise the storage of my biological samples for future research</b>	<input type="checkbox"/> <b>oppose the storage of my biological samples for future research. These will be destroyed at the end of the trial.</b>
--	---

<b>I freely agree to participate in this study under the conditions specified in the information leaflet.</b>	
On <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Participant's signature <div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div>

<b>I, the undersigned, Dr ..... certify that I have communicated to the participant all information related to this sub-study, have answered all of the participant's questions and collected the participant's consent.</b>	
On <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Doctor's signature <div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div>
<b><u>Write or affix the pre-completed label</u></b> Department name: ..... Address and telephone: .....	

## Consent form for the pharmacokinetic sub-study

Version no. 3.0 of 01/09/2011, which received the favourable opinion of the Ile de France IV EC on xx/xx/2011

Sponsor: Coordinating Investigator Prof. Jean-Michel MOLINA

Mr ..... (first name and surname)

**I certify:**

- that I received the information leaflet concerning the pharmacokinetic sub-study of xx/xx/xxxx,
- that I had the possibility to ask all of the questions that I wanted regarding the nature, objectives, potential risks and constraints related to my participation in this sub-study,
- that I have had enough time to reflect between when I received the information and signing this consent form.

I understand the constraints related to my participation, particularly the fact that I will have to remain for 8 hours at the investigative site and will return the next day for a last sample (blood and saliva).

I understand that I am free to interrupt my participation in this sub-study at any time without explaining why, but I will do my best to inform the physician of this.

I have noted that the blood, saliva and rectal tissue samples will be performed during the sub-study and stored in an anonymous manner. They will allow the analyses called for by the sub-study to be performed.

I agree for the data recorded at the time of this trial to be collected, processed and made digital. I understand that the right of access provided for under the amended law of 6 January 1978 regarding computers, files and freedom may be exercised at any time by the doctor who is following me as part of the research and that I may exercise my right to rectification and opposition.

I agree for the scientists involved in this study, as well as those mandated by the Health Authorities, in France and abroad, to have access to the information in the strictest respect of confidentiality.

My consent does not release the trial organizers of their responsibilities. I retain all my rights, as guaranteed by law.

I have been informed via the explanatory note in the main trial information leaflet that my biological samples may be used at the end of the trial for other research on HIV infection and other sexually transmitted diseases, **unless I oppose this.**

**authorise the storage of my biological samples for future research**

**oppose the storage of my biological samples for future research. These will be destroyed at the end of the trial.**

**I freely agree to participate in this study under the conditions specified in the information leaflet.**

On

Participant's signature

**I, the undersigned, Dr ..... certify that I have communicated to the participant all information related to this sub-study, have answered all of the participant's questions and collected the participant's consent.**

On

**Write or affix the pre-completed label**

Department name, address and telephone:

Doctor's signature

## APPENDIX E: REFERENCE DOCUMENT FOR COUNSELLING IN THE IPERGAY TRIAL

Jean-Marie Le Gall and Marie Préau

### Proposed principles for support and counselling

Pre-test interviews will be conducted by the doctor at each visit. These interviews are conducted by an interview guide who asks some systematised open-ended questions and there is follow-up by the doctor for the different steps (tested follow-up template in the ANRS COMTEST protocol).

In parallel to this brief interview, the accompanying party at the site will conduct brief preventative counselling at the time of each visit to allow for the exploration of perceived risks, behaviour that has been implemented, as well to address compliance.

In addition to this "obligatory" package, each participant will be asked to continue a personal step, participating in one of three motivational interviews during the year. Agreement, follow-up and the impact of a voluntary support step by trial participants seems like an interesting item to provide value as part of the study. It allows for the completion of the analysis of a preventative intervention, such as this study, avoiding thinking that the effects of the intervention are only due to the presence or lack of an active molecule. The intermediate results of PrEP studies in Africa have also gone in this direction.

Finally, each participant will be asked to participate in focus groups (semi-directed group interview) during the first three months of the trial to share with regard to adherence to the treatment and how participation in the trial is going.

### Procedures for different types of counselling interviews

#### 1. Pre-test interview performed by the doctor at each protocol consultation

Activity	Method	Time (minutes)
Introduction Contact made		1
Evaluation of risks taken	During the past (x) months, what do you think about the risks you have taken during one or more sexual relations?	2
Evaluation of compliance Perception of ties between compliance and taking risks	What difficulties have you encountered in taking your tablet? How well do you think you have followed the prescription regimen for your tablets each time it was necessary?	3
Medical exchange regarding compliance	What questions do you have regarding taking the tablets?	2
Anticipation and prevention plan	What do you think will be the results of your STD and HIV tests? How do you think things will go in the days to come with regard to this?	4

#### 2. Post-test interview by telephone with the site investigator

For volunteers whose additional exams do not show any signs of infection with HIV or STDs, there is no need to provide the results on-site. We think that it would be useful for this negative result to be accompanied by a telephone interview (lighter post-test interview) to ensure comprehension of the meaning of the results, notably with regard to serology windows.

If one of the additional exams shows an anomaly, the volunteer will be asked by the support team member to have an appointment with the doctor who, in this case, will provide the results and a post-test follow-up interview.

Activity	Method	Time
Provision of results	Discussion	1
Information on the meaning of the results	Discussion	1
Open-ended question on the effect of the results	How do these results make you feel?	2
Open-ended question on the impact of the results as regards future behaviour	In view of your results, how do you see things going during your next sexual relations? With whom might you discuss these results?	3

### 3. Preventative interview performed at the time of each visit to the site by the support team member

When greeting volunteers, the support team member takes the time to conduct an interview with the objective being to give volunteers the opportunity to express their experiences as part of this trial in a non-medical sense. For example, this interview could take the following format:

Activity		Time
Introduction Contact made	Discussion	1
Risk evaluation (exposure to risk according to the protective measures)	Discussion	2
Self-evaluation of risks taken (perception of exposure to risk based on protective measures)	Discussion	3
Exploration of strategies put into place (intention/action)	Discussion	4
Self-identification of barriers and difficulties	Discussion	2
Prevention plan (intention/motivation)	Discussion	3

### 4. Motivational volunteer interview performed by off-site stakeholders

The motivational interview is a semi-directive method, centred around the person and which allows for resistances to be identified and to direct the person towards increased motivation to act and change [1]. The central vector resides in conviction (the importance of adopting safer behaviour) and confidence (degree of confidence in one's own abilities to adopt safe behaviour), which allows change and is the motivation that will serve as the motor. This is a method or approach to communication that allows for the emergence and resolution, in a person, of ambivalence between the status quo and realising change, thus facilitating behaviour modification. This type of intervention brings new light to an intervention that is

often traditional, in which the corrective reflex and the elaboration of the advice to be adopted act on all other manners of intervention.

Accordingly, the baseline assumption stipulates that it is not always easy for a person to change his/her behaviour. In fact, the difficulty resides in the fact that the person who enters the PrEP protocol is not receptive to a discourse or seems to moralise or judge his behaviour. This reality also takes on greater importance in a population for which sexuality is expressed in a repressive manner. Furthermore, the person may not realise the need to change his practices. Therefore, the motivational interview may create a clashing discourse with someone. Accordingly, for the change process to function, both the participant and the consultant must work on motivation.

Change is defined as the result of a behaviour modification. Prochaska and Di Clément [2] are interested in the processes related to the intention to change. They describe 5 phases:

- Pre-intention to change
- Intention to change
- Preparation for action
- Action
- Maintenance of the change

The intent is to, at a minimum, lead the person to an intention to change, as defined by the authors.

- For the person: his motivation to change depends on desire, willingness to change and his capacity to make this change. The person must understand that there is a difference between the current situation (status quo) and what he would like to do. This state of tension is called a state of cognitive dissonance by Festinger [3]. Festinger defines this as "a disagreeable state of tension due to the simultaneous presence of two cognitions (idea, opinion, behaviour) that are psychologically inconsistent". The individual is in a position of discomfort when his thoughts are contradictory with his actions and, therefore, will have a tendency to reduce this contradiction. The person must also work on confidence in his ability to change, in order to modify his actions and not just his way of thinking.

- For the consultant, the objective consists in identifying and exploring the importance accorded, the capability of working on change in the person and, consequently, promoting behaviour development using his competence in managing the interview. Several interview techniques promote a climate of confidence: C. Rogers describes the necessary attitudes, but not sufficient so as to optimise the proper proceeding of a helping relationship: active listening, unconditional acceptance of the other person, absence of judgement, empathy [4]. It is thanks to these conditions that the perspective of change may come to light. If the person providing aid identifies a desire to change in the person, he/she must also reinforce the person's esteem, with the intention to modify actions and not as part of a system of thought, through the bias of congruency. The attitudes of Porter [5] are also a tool for the interview. The attitude of comprehension that manifests itself, among others, through reformulation or reflecting on sentiments, will promote the climate of confidence.

In summation, the baseline principles of the approach to the motivational interview are the following (Miller & Rollnick, 2006): to express empathy, make progress on divergences, thereby doubts should increase the person's ambivalence, avoid arguments, play with resistance, reinforce the feeling of personal efficacy, the central vector resides in conviction (the importance of adopting safer behaviour) and confidence (degree of confidence in one's own ability to adopt safe behaviour), which leads to change and is the motivation that will serve as the motor.

The motivational interview has the objective of developing divergences in order to increase the perception of the importance of changing, to help the person explore and resolve his ambivalence.

## Reference:

1. Miller, W.R. Rollnick,S (2006). *L'entretien motivationnel- aider la personne à engager le changement [Motivational interview - helping people engage in change]*. Paris. Interéditions-Dunod.
2. Prochaska, J.O. and C.C. Di Clemente, *The Transtheoretical Approach: Crossing Traditional Boundaries of Therapy*. Vol. I11. 1984, Homewood: Down Jones Irwin.
3. Festinger, L., *A Theory of Cognitive Dissonance*. 1957, Stanford: Stanford University Press.
4. Rogers, C., *Le développement de la personne [Human Development]*. 1967, Paris: Dunod.
5. Porter, G.H., *An introduction to therapeutic counselling*. 1950, Boston: Houghton Mifflin.

5. *"Compliance" focus group*

These focus groups have two objectives:

- An operational objective to support volunteers starting the trial, in the form of shared experience, comparing difficulties and solutions in order to follow the protocol.
- a data collection objective (recording and analysing exchanges) that will serve as complements to individual interviews for the qualitative part of the trial.

These interviews will be conducted in small groups (maximum of ten people) in a semi-directed format with an agenda for conducting the group. The group will be led by trained and certified community consultants.

CONFIDENTIAL

**Journey of a participant in the IPERGAY trial:**

<b>Steps/Locations</b>	<b>Calendar</b>	<b>Biomedical interventions</b>	<b>Community interventions</b>	<b>Data collection</b>
Recruitment/social meeting places, Consultation and STD screening		Information, interview	Contact, Interview	Contact number, materials distributed
Pre-enrolment Consent/Sites		Consultation STD Screening HIV Exam	Preventative counselling	Contact number, materials distributed CRF
Enrolment/Sites	<b>D0</b>	Consultation, prescription	Preventative counselling	Detailed behaviour questionnaire + CRF
			Proposed motivational interview (MI) (1)	Socio-behavioural qualitative study only for 60 volunteers Participation in MI Y/N, Month, Participation number, satisfaction questionnaire
Sites or associated places			Proposed Compliance focus group (1)	Registration Collection of participation (Y/N), participation number
	<b>M1</b>	Consultation, STD and HIV screening	Preventative counselling Pre-test interview	Short behaviour questionnaire + CRF
			Proposed motivational interview (2)	
			Proposed Compliance focus group (2)	
	<b>M2</b>	Consultation, STD and HIV screening	Preventative counselling Pre-test interview	Short behaviour questionnaire + CRF
			Proposed Compliance focus group (3)	
	<b>[M2 + 15 days - M4 - 15 days]</b>		Support team member telephone contact	Compliance questionnaire form
	<b>M4</b>	Consultation, STD and HIV screening	Preventative counselling Pre-test interview	Short behaviour questionnaire + CRF
	<b>[M4 + 15 days - M5 - 15 days]</b>		Support team member telephone contact	Compliance questionnaire form
	<b>M6</b>	Consultation, STD and HIV screening	Preventative counselling Pre-test interview	Short behaviour questionnaire + CRF
	<b>....</b>		Proposed motivational interview (3)	



**APPENDIX F: SOCIO-BEHAVIOURAL STUDY**  
**THEMATIC AREAS FOR QUALITATIVE INTERVIEWS - ENROLMENT PROCEDURE**

- **Thematic areas for qualitative interviews**

Enrolment interview

Biography

- Socio-demographic data (age, site of residence, job)
- Information on life trajectory: break-ups, moving out, perception of one's self in one's social environment

Sexual history

- Discovery of sexuality
- Discovery of homosexuality
- Coming out of sexual orientation
- First relations
- Frequency of sexuality
- Type of practices
- Type of partners: sexual relations, meet-up places
- Frequent social networks

Perception of prevention and risk

- Understanding of prevention
- Perception of at-risk practices/situations
- Types of condom use and negotiation with partner(s)
- Risk reduction practices: perception and potential implementation

Perception of the trial

- Knowledge of PrEP challenges
- Anticipation of potential effects for one's self/the community
- Concerns and hopes

M2 and M12 interview

Perception of one's self in the trial:

- Comfort and discomfort experienced during support
- PrEP acceptability
- With whom does the respondent speak about this?
- How has his participation in the trial been perceived by his friends? By him?

Sexual history since enrolment

- Number and type of partners
- Potential modification of sexual network? Type of practices? Ways of meeting people?
- Prevention/risk reduction behaviours implemented

PrEP and sexual relations

- Perception of effects on own sexual practices
- Potential modification of recourse to condoms
- Potential modification of recourse to risk reduction

Perception of prevention and risk

- Modification of knowledge of prevention
- Modification of the perception of at-risk practices/situations
- Use of psychoactive products
- Perceived effects of counselling

M24 interview

Perception of one's self in the trial:

- Comfort and discomfort experienced during support
- PrEP acceptability
- With whom does the respondent speak about this?
- How has his participation in the trial been perceived by his friends? By him?

Sexual history since enrolment

- Number and type of partners
- Potential modification of sexual network? Type of practices? Ways of meeting people?
- Prevention/risk reduction behaviours implemented

PrEP and sexual relations

- Perception of effects on own sexual practices
- Potential modification of recourse to condoms
- Potential modification of recourse to risk reduction

Perception of prevention and risk

- Modification of knowledge of prevention
- Modification of the perception of at-risk practices/situations
- Use of psychoactive products
- Perceived effects of counselling

General exam for participating in the trial

- **Enrolment procedure for qualitative interviews**

Enrolment in the qualitative section based on the following diagram:

Enrolment period	First period (3 months)	Second period (3 months)	Third period (3 months)	Fourth period (3 months)	Total
Number of respondents (Paris)	8	8	8	8	<b>32</b>
Number of respondents (Lyon)	2	2	2	2	<b>8</b>
Number of respondents (Montreal)	5	5	5	5	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>60</b>

The enrolment periods take place every 6 months, for a duration of 3 months. Then, new people entering the trial are systematically asked to participate in the qualitative section of the research.

The table above presents the number of people to be recruited according to the cities and enrolment periods.

**APPENDIX G: SCREENING AND TREATMENT OF STDs DURING THE TRIAL**

(Ref. 42)

The evaluation of the incidence of sexually transmitted diseases (STDs) and their response to treatment is part of the secondary endpoints of the study.

It entails a clinical exam and systematic screening for various STDs by the investigator during protocol consultations and the reporting of all STDs that occur between visits (if possible, documenting the diagnosis and treatment).

**A) Systematic surveillance is recorded in the table on the following page**

CONFIDENTIAL

<b>W-4</b>	<b>D0</b>	<b>M1</b>	<b>M2, and at the time of each visit, etc.</b>	<b>M6, and every 6 months</b>
<p><b>History of STDs</b></p> <p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condylomata; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>	<p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condylomata; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>	<p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes exam</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condylomata; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>	<p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes exam</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condylomata; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>	<p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes exam</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condylomata; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>
<p>Samples based on symptoms (STD)</p>	<p><b>Systematic screening of STDs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buccal and anal swab samples (Gonococcus-Chlamydia, HPV PCR)</li> <li>- Genital sample (HPV PCR)</li> <li>- First urine stream sample (Gonococcus-Chlamydia PCR)</li> </ul>	<p>Samples based on symptoms (STD)</p>	<p>Samples based on symptoms (STD)</p>	<p><b>Systematic screening of STDs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buccal and anal swab samples (Gonococcus-Chlamydia, HPV PCR)</li> <li>- Genital sample (HPV PCR)</li> <li>- First urine stream sample (Gonococcus-Chlamydia PCR)</li> </ul>
<p><b>Serologies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis B: HBs Ag, anti-HBc Ab and anti-HBs Ab</li> <li>- Hepatitis C: anti-HCV (with HCV PCR if positive serology)</li> </ul>	<p><b>If HBs Ag, anti-HBc Ab and negative anti-HBs (W-4 exam):</b> 1<sup>st</sup> injection of HBV vaccine</p> <p><b>Serologies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syphilis</li> <li>- Hepatitis A: IgG</li> </ul>	<p><b>If HBs Ag, anti-HBc Ab and anti-HBs negative (W-4 exam):</b> 2<sup>nd</sup> injection of HBV vaccine</p> <p><b>If HAV IgG negative (D0 exam):</b> 1<sup>st</sup> HAV vaccine injection</p>		<p><b>M6:</b> 3<sup>rd</sup> HBV vaccine injection (if HBs Ag, anti-HBc Ab and anti-HBs Ab negative at W-4); and 2<sup>nd</sup> injection of the HAV vaccine (if HAV IgG negative at D0)</p> <p><b>M12:</b> HBV and HAV vaccination control with anti-HBs Ab, and anti-HAV Ab assays</p> <p><b>Serology</b></p> <p>Syphilis</p>
	<p><b>Stored Serum</b></p>	<p><b>Stored Serum</b></p>	<p><b>Stored Serum</b></p>	<p><b>Stored Serum</b></p>

**In the event of a refusal of an HBV or HAV vaccination on D0, this may be performed later as part of the protocol with the same injection regimen.** Moreover, in the event of elevated ALT during the trial, depending on the context, an HCV serology (serology and PCR), HBV (HBs Ag) or HAV (IgM and IgG) will be performed.

### \* Systematic screening of STDs:

A single swab allows for several infectious agents to be detected using PCR and 3 swab samples will be performed.

This research will be performed systematically **every 6 months** and the volunteer will be provided with the results for syphilis and chlamydia and gonococcus infections.

- Urine PCR: collect the first urine stream in an ECBU jug, to be stored at 4°C (chlamydia, gonococcus)
- Throat PCR: collect by using rubbing back and forth with the swab, whose tip is immersed in the transport media for the virus store at 4° (chlamydia, gonococcus, HPV) - Perform 2 samples (2 swabs)
- Anal PCR: collect by using a swab, introduced in the anus and turned 2 or 3 times, whose tip is immersed in the transport media for the virus store at 4° (chlamydia, gonococcus, HPV) - Perform 2 samples (2 Bactopicks)
- Genital PCR: sheath swab, gland, SBP, scrotum with the swab, whose tip is immersed in the transport medium for the virus stored at 4° (HPV)

Syphilis serology: 1 dry TPHA and VDRL (or PCR) test tube using the same test for the same patient during the entire duration of the protocol.

## B) Treatment of symptomatic STDs

### 1 - Urethritis with discharge:

**Sampling:** discharge swab

Inoculate a gel (Columbia) with blood and a VCAT gel, if possible at the site.

The gels will be stored at night in a 37°C incubator, in plastic jars enriched with CO<sub>2</sub> for VCAT boxes and anaerobes for the Columbia gel.

First urine stream for PCR *Chlamydia* + gonococcus stored at 4°C

**Treatment:**

Ceftriaxone 500 mg IM (or cefixime 400 mg as a single dose, as an alternative)

Azithromycin 1 g as 1 single oral administration

Order for the partner

### 2 - Urethritis without discharge (dysuria, burning)

**Sample:** collection from the 1<sup>st</sup> urine stream for gonococcus PCR - *chlamydia*, to be stored at 4°

**Treatment:** Azithromycin 1 g as 1 single oral administration

### 3 - Genital ulceration (penis, anus, scrotum)

All genital ulcerations must be the subject of a sampling. The only exception may be a typical recurrence of herpes (blisters) that have already been virologically documented.

No direct tests, notably dark-field microscopy may be planned as part of the protocol consultations.

**The bacteriological** samples must be performed according to the following procedure:

- a) Swab sample on ulcer for transport media (PCR: **Chlamydia + herpes**)
- b) Lymph node puncture, if fluctuation for the insemination of the Chlamydia transport media (**Nicolas Favre**)
- c) First morning urine stream for PCR systematic Gonococcus and Chlamydia.
- d) Blood test: TPHA + VDRL

**Treatment:** Extencilline: one injection of 2.4 MU, IM, systemic  
 Valacyclovir 500 mg x 2/day 5 days if recurrence of HSV  
                   1000 mg x 2/day 10 days if primary infection  
 Doxycycline 100 mg x 2/day for 21 days if suspicion of  
 Nicolas Favre

#### **4- Condylomata**

It is a clinical diagnosis.

**HPV sample** with PCR in order to know whether these are oncogenic HPV strains with a swab that is inoculated in the transport media and stored at 4°

**Treatment:** depends on the number of lesions and their topography

If few lesions: possible cryotherapy

If numerous lesions: order for Imiquimod (Aldara®) or Condyline®

If peri-anal lesions: refer to a proctologist to verify whether or not there are intracanalicular lesions to be treated

Refer these subjects to a specialist for a follow-up consultation

#### **5- Ano-rectitis (anal effusion, pain during defecation or during anal relations)**

**Sample** with a swab in the anus and the rectum for PCR Chlamydia, gonococcus and Herpes (on the same transport media, to be stored at 4°C)

Serology: TPHA - VDRL

**Treatment:** Ceftriaxone 500 mg IM

Doxycycline 200 mg /day orally for 21 days

Valacyclovir 100 mg x 2/day 10 days for primary infection with HSV

#### **6- Skin rash**

Skin or mucous rash indicative of syphilis

**Diagnosis:** TPHA, VDRL serology

INVS declaration

**Treatment:** Extencilline® 2.4 M units unless allergic to penicillin

Doxycycline 100 mg x 2/day 15 days if allergic to penicillin

**If in doubt, wait for the serology results**

**In the event of a latent syphilis injection, only detected in the serology:**

- a single injection of Extencilline® if the injection is early (negative test less than one year ago)
- 3 injections at one-week intervals in cases to the contrary.

**7 - Inguinal adenopathy**

- Venereal lymphogranulomatosis (Nicolas Favre) unilateral and sensitive inguinal lymph nodes (test for anorectitis): lymph node puncture to test for chlamydia and to treat with Doxycycline 100 mg x 2/day for 21 days

- Genital herpes: Valacyclovir 500 mg x 2/day 5 days if recurrence of HSV  
1000 mg x 2/day 10 days if primary infection

- Syphilis: Extencilline® 2.4 M units unless allergic to penicillin

- Soft chancre (H. Ducreyi): painful anal ulceration with purulent inguinal lymph node: Azithromycin 1 g single dose or Ceftriaxone 500 mg IM

**Follow-up on treatment of STDs:**

- Provide a prescription for the treatment of partners
- A control PCR test may be planned to follow up on chlamydia and gonococcus infections at least 1 month after treatment, or during the following visit.
- For syphilis, serological follow-up is performed at 6 to 12 months and it is desirable to document a decrease of 4 titers of non-treponemal antibodies.

**Vaccination regimens for hepatitis viruses**

Hepatitis A: two injections at 6- or 12-month intervals

Hepatitis B: 3 injections at 0, 1 and 6 months



**APPENDIX H: ACTIONS TO BE TAKEN IN THE EVENT OF ACCIDENTAL EXPOSURE TO HIV**

Do not continue Truvada® alone, which may be a placebo.

**POST-exposure prophylaxis** under normal conditions to provide the initial treatment, then a consultation with accompanying staff for the trial in 3 days.

Tritherapy for 28 days with the association of

Combivir: 1 in the morning and in the evening

Kaletra: 2 in the morning and in the evening

Interruption of PrEP during this treatment period.

Resumption of pre-exposure prophylaxis beginning at the end of treatment.

Virologic control (viral load) 2 weeks after the discontinuation of treatment and with a serum test 6 weeks after stopping the treatment.

CONFIDENTIAL

**APPENDIX I: MEASUREMENT OF HAIR CONCENTRATIONS****Measurement of hair concentrations in the IPERGAY trial: rationale and procedure**  
(Gilles Peytavin)**Rationale**

On the one hand, in view of the intra- and inter-individual variabilities of the plasma (intestinal absorption), intracellular and tissue pharmacokinetics of tenofovir and, on the other hand, the "intermittent" option of the administration regimen selected in the IPERGAY trial, the measurement of tenofovir in the hair is a new marker of non-invasive compliance, with easier access and which is, above all, more predictive of potential under-dosages.

Whereas the plasma sample provides information on the near history of therapeutic and pharmacokinetic events, hair is more informative with regard to older events and reflects chronic exposure (accumulation). Hair analysis is a technique that has been proven to evaluate the exposure of individuals to xenobiotics: narcotics, drugs and pollutants. With regard to drugs, after selective extraction, the assays are performed using liquid-phase chromatography in combination with adapted detection. The primary indication is with regard to therapeutic monitoring, in addition to blood assays, or when these were not performed. It may also be used to show evidence of unreported, illicit or even criminal drug exposure. Finally, it constitutes a very useful tool in clinical diagnosis, particularly in cases of late biological investigations.

The first application of hair analysis is old, and dates back to 1836, when Marsh developed a method to screen for arsenic in the hair. At the time, it was believed that skin appendages were able to concentrate arsenic. More recently, beginning in the 1960s, different studies were conducted on exposure to heavy metals and on their levels in the hair. The analysis of organic substances attached to the hair after exposure to xenobiotics appeared at the beginning of the 1980s and was made possible through the development of new, very sensitive and very specific analytical methods, such as radio-immunology (RIA) or gas-phase chromatography combined with mass spectrometry (GC-MS), and more recently liquid-phase chromatography combined with diode array measurements (HPLC-DAD) or with mass spectrometry (LC-MS/MS) [Goullé JP et coll, 1997]

The majority of work published to date concerns forensic medicine. As for applications in the medical field, while the field of investigation is immense, studies are less numerous.

The interest of the hair analysis resides in the fact that it allows for the measurement of exposure to xenobiotics over the long-term, as opposed to measurements in traditional mediums: blood and urine. This detection window is much longer with long hair. In fact, root growth is close to 0.3 to 0.4 mm per day, and each 1.0 cm segment is sensitive to the history of one month of exposure. This particularity is of major interest in medical practice, since the hair may constitute the only means of a biological history available to us, allowing for exposure to one or more substances to be dated. Moreover, the sampling is not traumatic and its storage is unlimited, as has been shown by the analysis of samples originating in pre-Columbian mummies in which cocaine and its metabolite, benzoylecgonine, have still been found.

This skin appendage entails a significant protein history, which has been produced by proteins that have been used up by capillary micro-circulation. These proteins also perform a transport function for drugs, narcotics or pollutants, for which regular exposure leads to accumulation in the protein history of the hair. In fact, the incorporation of xenobiotics in the skin appendages is much more complex, since it causes the intervention of other mechanisms, among which the incorporation of numerous substances from the sweat and sebum must be cited. The incorporation of drugs in the hair has been the subject of various work showing that the affinity of different molecules for melanin and their lipophilia, as well as their membrane permeability, plays an important role. With regard to drugs, the incorporation

of active ingredients is variable, depending on the physio-chemical characteristics of the molecules (lipophilia, pH), but the hair has, as a general rule, been shown to have concentrations greater than those found in the blood.

The hair is generally collected from the top and back of the head, at the level of the posterior vertex. A lock of approximately 60 to 100 pieces of hair (the diameter of a pencil) is generally sufficient. After root-extremity orientation using an elastic (set 1 cm from the root before the cut, which facilitates this operation), the lock is collected as close to the scalp as possible and cut with scissors. The roots are not necessary, there is no need to rip out the hair. The hair is stored in a dry tube or envelope, at room temperature. The hair is then ground up into a powder in a ball-tube mill, or cut into short 1 to 2 mm segments. Then, they are subjected to alkaline, acidic or enzymatic hydrolysis, or to simple methanol incubation.

With regard to medical practice, the hair analysis has proven extremely interesting in order to control proper long-term therapeutic compliance. This approach is particularly useful in patients for whom an interview is difficult, or even impossible. As part of therapeutic monitoring, it provides pertinent information, confirming a prescription or dispensing error, when clinical disorders are found in a patient under treatment, when blood tests are not performed. Moreover, the majority of studies show that there is a correlation in terms of the group between the daily dose and the concentration in the hair [Kintz P, 1995, Tracqui A et coll, 1992, Matsuno H et coll, 1990; Sato H et coll, 1993; Goullé JP et coll, 1997; Mizuno A et coll, 1994; Uematsu T et coll, 1994; Deveaux M et coll, 1997].

In the field of HIV infection, several studies confirm the interest of hair analyses so as to assess compliance difficulties, under-dosage and in order to correlate plasma exposure to virologic response. The first studies were conducted with an HIV protease inhibitor (indinavir), with a short half-life and low genetic barrier [Bernard L et coll, 1998; Servais J et coll, 2001; Bernard L et coll, 2002; Duval X et coll 2007], then were explored in greater depth with other antiretrovirals, such as efavirenz or lopinavir [Huang Y et coll, 2008; Gandhi M et coll, 2009]. In all cases, the measured concentrations of antiretrovirals in the hair were predictive of virologic response.

In pre-exposure prophylaxis trials for HIV infection, the measurement of hair concentrations of tenofovir (4 to 6 weeks after the first samples) was shown to have a benefit on several occasions, in terms of:

- 1- Correlation to the dose of TDF received
- 2- Correlation to the counting of the tablets returned to the Pharmacy
- 3- Correlation to the plasma exposure of TFV
- 4- Correlation to the adherence to TDF with better sensitivity (98%) and specificity (98%) than the intracellular and plasma concentrations [Liu A et coll, 2010 and 2011]

Furthermore, in the iPrEx trial, the conclusions of the compliance analysis seem rather prudent in terms of the use of self-reporting indicators of high compliance so as to give preference to independent markers of poor compliance [Amico R et coll, 2011].

Moreover, it is possible that high concentrations of tenofovir in the hair could be correlated to a potential deterioration in terms of tubular renal function, which could lead to tenofovir plasma over-exposure.

Currently, the measurement of xenobiotics in the hair is a recognised method. For the first time, a technique that was initially used for narcotics for medico-legal purposes has been extended to the medical field and other molecules. This analysis, which provides qualitative and quantitative information, is the ideal complement to blood and urine measurements.

In conclusion, hair has the unique property in that it serves as a historic calendar of the consumption of xenobiotics and is associated with considerable analytical progress, which could contribute to the improvement of patient treatment and to the evaluation of new therapeutic strategies, such as PreP.

### **Bibliographic references:**

Goullé JP, Kintz P. Le cheveu : un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Annales de Biologie Clinique*. 1997, 55 : 5, 435-42.

Kintz P, Marescaux C, Mangin P. Testing human hair for carbamazepine in epileptic patients : is hair investigation suitable for drug monitoring. *Hum Exp Toxicol* 1995 ; 14 : 812-5.

Tracqui A, Kressig P, Kintz P, Pouliquen A, Mangin P. Determination of amitriptyline in the hair of psychiatric patients. *Hum Exp Toxicol* 1992 ; 11 : 363-7.

Matsuno H, Uematsu T, Nakashima M. The measurement of haloperidol and reduced haloperidol in hair as an index of dosage history. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29 : 187-94.

Sato H, Uematsu T, Yamada K, Nakashima M. Chlorpromazine in human scalp hair as an index of dosage history : comparison with simultaneously by measured haloperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ; 44 : 439-44.

Goullé JP, Noyon J, Biétry F, Patricot B, Roumajon A, Bouige D. Hair opiates during pain treatment. *Forensic Sci Int* 1997 ; 84 : 137-44.

Mizuno A, Uematsu T, Nakashima M. Simultaneous determination of ofloxacin, norfloxacin and ciprofloxacin in human hair by high-performance liquid chromatography and fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994 ; 653 : 187-93.

Uematsu T, Kondo K, Yano S, Yamaguchi T, Umemura K, Nakashima M. Measurement of temafloxacin in human scalp hair as an index of drug exposure. *J Pharm Sci* 1994 ; 83 : 42-5.

Deveaux M, Mornay E, Revuelta E, Gosset D. Immunoassay of digoxin in hair. *Forensic Sci Int* 1997 ; 84 : 219-23.

Bernard L, Peytavin G, Vuagnat A, de Truchis P, Perronne C. Indinavir concentrations in hair from patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1757-8.

Servais J, Peytavin G, Arendt V, Staub T, Schneider F, Hemmer R, Burtonboy G, Schmit JC. Indinavir hair concentration in highly active antiretroviral therapy-treated patients: association with viral load and drug resistance. *AIDS*. 2001 May 4;15(7):941-3.

Bernard L, Vuagnat A, Peytavin G, Hallouin MC, Bouhour D, Nguyen TH, Vildé JL, Bricaire F, Raguin G, de Truchis P, Ghez D, Duong M, Perronne C. Relationship between levels of indinavir in hair and virologic response to highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15;137(8):656-9.

Duval X, Peytavin G, Breton G, Ecobichon JL, Descamps D, Thabut G, Leport C. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-1-infected patients treated with indinavir/ritonavir combination. *AIDS*. 2007 Jan 2;21(1):106-8.

Huang Y, Gandhi M, Greenblatt RM, Gee W, Lin ET, Messenkoff N. Sensitive analysis of anti-HIV drugs, efavirenz, lopinavir and ritonavir, in human hair by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008 Nov;22(21):3401-9.

Gandhi M, Ameli N, Bacchetti P, Gange SJ, Anastos K, Levine A, Hyman CL, Cohen M, Young M, Huang Y, Greenblatt RM; Women's Interagency HIV Study (WIHS). Protease inhibitor levels in hair strongly predict virologic response to treatment. *AIDS*. 2009 Feb 20;23(4):471-8.

Liu A, Vittinghoff E, Gandhi M, Huang Y, Chillag K, Wiegand R, Anderson P, Grant R, Greenblatt R, Buchbinder S. Validating Measures of tenofovir drug exposure in a U.S. Pre-exposure Prophylaxis Trial. Abs 86. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010. Boston, Ma.

Liu A, Gandhi M, Bacchetti P, Huang Y, Anderson P, Goggin K, Buchbinder S, Grant R and Greenblatt R. Validating Hair as a Biological Marker of TFV Drug Exposure in HIV PrEP. Abs 995. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011. Boston, Ma.

Amico R, Liu A, McMahan V, Anderson P, Lama J, Guanira J, Zheng J-H, Glidden D and Grant R. Adherence Indicators and PrEP Drug Levels in the iPrEx Study. Abs 95LB. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011. Boston, Ma.

CONFIDENTIEL

## Hair collection procedure

### Necessary materials:

- 1- 1 pair of scissors
- 2- 1 small elastic band
- 3- 1 plastic baggie (or polypropylene tube)
- 4- 2 identification labels with the following indications:
  - a. IPERGAY trial
  - b. Site Identification
  - c. Subject Identification
  - d. Trial period
  - e. Sample date
  - ➔ 1 label to be affixed on the sample
  - ➔ 1 other label on the sample sheet
- 5- 1 sample sheet with the following indications: IPERGAY Trial, Site Identification, Subject Identification, Period in the trial, Sample date + responses to questions:
  - a. Hair colour
  - b. Dyed hair colour
  - c. Hair discolouration
  - d. How many shampoos during the past 3 days
  - e. Bald, making the sample impossible
- 6- Postal envelope addressed to "Dr Gilles Peytavin, Toxicology and Pharmacokinetic Laboratory, GH X Bichat-CI Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France"

### Hair collection procedure:

- 1- At the back of the head, at the highest point in the back, grasp a lock of hair with the diameter of a pencil between two fingers
- 2- If possible, choose the longest lock of hair possible, at least 2 cm (each 1.0 cm segment represents the history of the past month of exposure)
- 3- Using a small elastic band, tie the hair together as close to the root as possible
- 4- Using a pair of scissors, cut the lock of hair as close to the scalp as possible

### Storing the hair sample:

- 1- Place the lock of hair tied with an elastic band in the plastic baggie (or the polypropylene tube) for this purpose and duly labelled with the subject's name
- 2- Place the duly completed order sheet in the envelope provided for this purpose
- 3- Store at room temperature before sending by post to the Analysis Laboratory

### Other comments:

- 1- DO NOT DIG OUT THE hair, the roots are not necessary for the hair analysis
- 2- DO NOT USE Scotch tape to tie the hair, which will leave a sticky residue that may affect the analysis
- 3- IF POSSIBLE, collect the hair samples before the subject goes for a haircut

**APPENDIX J: PHARMACOKINETIC STUDY PROTOCOL**

The objective of this study is to be able to measure, after a single dose of Truvada<sup>®</sup> (2 tablets in a single dose), the kinetics of TDF and FTC concentrations in blood, saliva and rectal samples during the first 24 hours after this treatment is taken.

Blood and saliva samples will be collected in 14 volunteers at the following evaluation points: 0, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 hours after taking 2 tablets.

A series of two rectal biopsies will be performed in 14 volunteers (2 volunteers per time period) during an anoscopy, which will also be used to search for condylomata. The anoscopy will be performed by an experienced proctologist.

The study will be conducted at 1 or 2 Parisian sites.

**Blood draws**

3 mL in an EDTA tube at each evaluation point

The tubes are sent to the biological sample bank managing laboratory

For the biological sample banks:

Centrifuge for 10 minutes at 4000 rpm, then collect 2 aliquots of 500  $\mu$ L of plasma (1 aliquot will be used per assay, the other will be kept in the event of doubts)

Affix the labels provided by the SC10

Store at -20°C minimum.

**Saliva samples**

Samples will be performed on a Salivette<sup>®</sup> (Sarstedt). The cotton is removed from the Salivette<sup>®</sup> and will need to be chewed for about 45 seconds. The subject then puts the cotton in the tube, which will be closed using a stopper. The Salivette<sup>®</sup> will be centrifuged for 2 minutes at 1000 g. After centrifuging, the saliva collected in the lower part of the Salivette<sup>®</sup> will be distributed in aliquots of at least 500  $\mu$ L. The aliquots will then be labelled with the labels provided by SC10, then frozen.

**Rectal biopsies**

One of 2 rectal biopsies will be immediately dry frozen at -80°C in a haemolysis tube. The second biopsy will be sent to the Morgane Bomsel Laboratory (see Appendix K).

All biological sample banks (plasma, saliva, rectal tissue) will be centralised at the EFS (tight flow collection). The frozen samples will be transferred at a later time to the laboratories performing the assays (plasma and saliva: Julien Fonsard at the Saint-Louis Hospital; rectal biopsies: Gilles Peytavin at the Bichat Hospital)

**Plasma and saliva TDF and FTC assays**

They will be performed

- Plasma: on 100  $\mu$ L of plasma from heparinised blood (with or without separator gel)
- Saliva: on 250  $\mu$ L of saliva from the Salivette<sup>®</sup> samples
- using liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)
- lower limit of quantification (LLOQ): TDF 4  $\mu$ g/L, FTC 15  $\mu$ g/L
- limits of detection (LOD): TDF 0.25  $\mu$ g/L, FTC 1  $\mu$ g/L
- linear ranges: TDF 4-400  $\mu$ g/L, FTC 15-1500  $\mu$ g/L

These kinetic concentrations will be compared to the inhibitory concentrations of 50% for TDF (10 ng/mL) and for FTC (2 ng/mL) and to the Cmin of these two molecules (FTC: 77 ng/mL, TDF: 56 ng/mL)

(Benaboud S, Pruvost A, Coffie P, et al. Breast milk concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV-1 infected women in Abidjan TemAA step 2 (ANRS 12109). Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010)

**APPENDIX K: RECTAL TISSUE HIV-1 PERMISSIBILITY STUDY PROTOCOL****Rationale**

The rectal mucosa is one of the primary means of entry of HIV during unprotected sex with a partner who is positive for HIV-1. HIV penetrates the covering epithelium via transcytosis without infecting it. After crossing this first barrier, HIV infects the CD4+ CCR5+ T lymphocytes of the sub-mucosa or is internalised by local dendritic cells. Then, these migrate towards the proximal lymph node to spread the infection, forming conjugates with CD4+ T lymphocytes.

One of the parameters for estimating the efficacy of the studied treatment is to evaluate the spread of molecules at the local level, at a concentration that is effective in protecting against the rectal transmission of HIV. In order to do so, rectal tissue is collected from 14 study participants. Biopsies will be inoculated in vitro with HIV and the infection of the tissue will then be measured.

**Protocol**

Rectal tissue will be collected from 14 subjects. A series of 2 biopsies per subject will be performed. Samples will be collected from 2 subjects at each point (0, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 hours after taking 2 tablets of Truvada®). One of the biopsies will be used for this study (the 2<sup>nd</sup> biopsy will be frozen and used for an ASRV assay).

The biopsies will be immediately plunged in PBS (or physiological serum) with 20µg/mL of gentamicin that has been pre-chilled to 4°C, then they will be sent as soon as possible (preferably, within a few hours) to the Cochin Institute:

Morgane BOMSEL,  
Mucosal entry of HIV and mucosal immunity,  
Department of Cellular Biology and Host-Pathogen Interactions, Cochin Institute,  
22, rue Méchain 75014 - Paris, France  
Tel.: (33.1) 40.51.64.97 Fax: (33.1) 40.51.64 54,  
e-mail: morgane.bomsel@inserm.fr

The biopsies are rinsed several times in the culture media: RPMI 1640 with 100U/ml penicillin, 100µg/ml streptomycin and 20µg/mL gentamicin to eliminate the red blood cells, if needed, and the residual muscle tissue will be removed. The biopsies are then individually distributed into 200 µL of culture media and inoculated with a subtype B R5-tropic HIV virus (JR-CSF) (5/25 µg p24). For each individual, a biopsy will be pre-incubated with AZT (10 µM) as a control for the specificity of the infection.

The biopsies in contact with the virus are then incubated at 37°C for 24 or 48 hours. Then, the biopsies are washed 3 x, then incubated in 200 µL of fresh media with 10% of veal foetal serum. The biopsies are re-cultured for 1 week to 15 days in order to allow the infection to develop and the virus to be produced in the culture supernatant. This viral production will be kinetically measured by regularly collecting 100 µL of media, which will be replaced in the culture by 100 µL of fresh media. The presence of HIV-1 will be measured using ELISA p24 (Innotest, Ingen), following the manufacturer's instructions. Alternatively, in order to amplify the signal, PBMCs or carrier cells will be added to the culture media and cultured for 1 week before detecting viral production with ELISA p24 (Innotest, Ingen).



If necessary, the tissue may be lysed at the end of the amplification incubation period and the presence of HIV will be detected in the lysate with ELISA p24 (Innotest, Ingen) or with PCR.

References:

GANOR, Y; ZHOU, Z., TUDOR, D., SCHMIT, A., VACHER-LAVENU, M.C., GIBALT, L., THIOUNN, N., TOMASINI, J. WOLF, J.P., BOMSEL, M. Within one hour, HIV-1 uses viral synapse to enter efficiently the inner, but not outer, foreskin mucosa and engages Langerhans- T-cell conjugates. *Nature: Mucosal Immunol*, 2010, 3, 506-22

ZHOU, Z., BARRY DE LONCHANPS, N, SCHMIT, A., ZERBIB, M. VACHER-LAVENU, M.C., BOMSEL, M., GANOR, Y HIV-1 Efficient Entry in Inner Foreskin Is Mediated by Elevated CCL5/RANTES that Recruits T Cells and Fuels Conjugate Formation with Langerhans Cells. 2011 *PLOS Pathogen*, in press

CONFIDENTIAL

<b>APPENDIX L: COSTS EVALUATION</b>
-------------------------------------

Isabelle DURAND-ZALESKI

The approach for the financial evaluation is the healthcare system inasmuch that all of the means mobilised for prevention are healthcare goods and services. The perspective of health insurance is not pertinent here, since the technologies evaluated (reinforced counselling and preventative treatments) are not the subject of reimbursement. The financial evaluation will be conducted prospectively for all study subjects and for the entire duration of the study.

Estimated costs

The resources consumed will be collected in a prospective manner from all subjects enrolled in the trial. The time-line consists of the duration of the follow-up of volunteers in the trial. Other than the specific resources of the healthcare system (drugs, consultations, hospitalisations, additional exams to monitor infections and the safety of the treatment), we will collect the resources used as part of the protocol and, in particular, the time passed in providing information and education to subjects. The resources in terms of volume will be collected during the trial. The value will be determined according to the national schedule of rates.

	<b>Definition</b>	<b>Measurement</b>	<b>Value</b>
Protocol	<b>Visits and exams performed for the protocol</b>	<b>Number and type (nature of the visits and exams)</b>	Names and current rates
Medications	<b>Trial treatments and other medications related thereto for the prevention of HIV or for side effects of the treatment. STD treatments. Hepatitis A and B vaccines. (See trial procedure paragraph)</b>	<b>Number of days of treatment for the study drug Number of days of medication by therapeutic class for other treatments</b>	Daily cost of Truvada Average daily cost of the therapeutic class (weighted according to the use of each type of molecule) in France
Hospitalisations	<b>Complete admission to the hospital or to the day hospital</b>	<b>GHS or elements making up the summary of the medical unit</b>	Cost of GHS
Education counselling	<b>(See "counselling" paragraph)</b>	<b>Number and duration of sessions and type of staff involved</b>	Wages charged
Biology	<b>Exams performed</b>	<b>Number and type</b>	Names and current

Medical or paramedical visits	<p><b>in addition to those called for in the protocol</b></p> <p><b>Visits to a healthcare professional not called for in the protocol, including hospital consultations</b></p>	<p><b>Number and type of professional</b></p>	<p>rates</p> <p>Names and current rates</p>
-------------------------------	--	---	---

The biological exams, in particular the serum tests called for in the protocol, will be considered by convention as costs related to the protocol and estimated separately. This calculation will probably underestimate the actual costs of biological monitoring.

#### Medico-financial evaluation

We will perform, separately from the data resulting from the trial and the epidemiological data available, modelling of the impact of PrEP beyond the end of follow-up. This modelling will allow us to estimate an increase in terms of years of life expectancy and in terms of adjusted quality of life (QALYs), which will be the primary endpoint of this cost-efficacy study.

The cost per prevented contamination will also be measured because this study is not aimed at subjects who are ill, but at subjects who are healthy and in whom preventing contamination appears to be an essential point. Prevented contaminations are, in fact, the objective data resulting from the study and the notion of contamination entails an additional societal value beyond individual benefit.

The cost of a prevented HIV infection will also be analysed (in considering the number of volunteers to be treated in order to prevent contamination in the trial) using the ratio between the cost of treating one HIV infection over 40 years (tritherapy and consultations plus tests).

The modelling will use a simulation of health statuses after contamination according to a MARKOV model. The transition probabilities between different statuses will be the result of French epidemiological data and the literature. The cost data from different resulting health status will be French data, to the greatest extent possible (health insurance), supplemented by available trials.

The results will be presented in terms of the cost per avoided contamination (trial data) and in terms of the cost per additional year of life and according to QALY (trial and model data). The reference strategy in the two cases will be the absence of PrEP. The actualisation rate will be kept at 4%.

**APPENDIX M: STUDY PROTOCOL OF MINORITY VARIANTS OF RESISTANCE TO NRTIs IN SUBJECTS INFECTED WITH HIV**

Marc Wainberg

The laboratory of Prof. Wainberg will evaluate all samples positive for HIV using an **ultra-sensitive PCR technique to detect mutations in the M184V and K65R positions** in the genome of the reverse transcriptase of HIV (1, 2). These two mutations are associated with resistance to emtricitabine FTC and tenofovir (TDF), respectively, and the laboratory of Prof. Wainberg has already published on this subject.

The quantity of plasma necessary for this study is 1 mL.

1. Toni TA, Asahchop EL, Moisi D, Ntemgwa M, Oliveira M, Masquelier B, Brenner BG, and Wainberg MA. Detection of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 M184V and K103N Minority Variants in Patients with Primary HIV Infection. *Antimicrob. Agents Chemother* April 2009 53: 1670-1672.
2. Toni TA, Brenner BG, Asahchop EL, Ntemgwa M, Moisi D, Wainberg MA. Development of an Allele-Specific PCR for Detection of the K65R Resistance Mutation in Patients Infected with Subtype C Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Antimicrob. Agents Chemother*. February 2010 54: 907-911.

CONFIDENTIAL

**APPENDIX N: STUDY PROTOCOL ON THE ROLE OF GENETIC MARKERS  
ON THE RISK OF HIV INFECTION AND INTERFERENCES WITH THE METABOLISM OF  
ANTIRETROVIRALS**

The objective of this ancillary study is to research genetic markers that could be associated with a higher risk of HIV contamination (HLA, CD4 polymorphism, CCR5) and to also study the effect of certain genes on the metabolism of antiretrovirals.

A sample of 7 mL of whole blood will be performed on D0 in volunteers who have agreed to participate in this study (see the information leaflet and consent form in Appendix D). The sample will be frozen and stored in the trial biological sample bank (see Appendix Q).

A case-control study will be performed at the end of the trial.

CONFIDENTIAL

**APPENDIX O: PROTOCOL FOR THE TRANSCRIPTOME STUDY IN UNINFECTED AND INFECTED EXPOSED SUBJECTS**

Yves LEVY

Three objectives of this project:

- 1) To establish a transcriptome signature of protection against HIV infection using the analysis of transcriptome at D0: case-control study on exposed subjects in the infected placebo group (EI) during the study (approximately 40 cases) versus uninfected exposed subjects (ENI) at the end of the trial (2 controls per case paired based on epidemiological criteria, etc.)
- 2) To establish the transcriptome signature of primary infection: analysis of transcriptome in subjects at the time or around the time of diagnosis with the infection, as compared to the analysis of transcriptome for these same individuals at the time of enrolment in the study (40 cases from the placebo group)
- 3) Compare the expression profiles of the genes between at-risk subjects and subjects without at-risk behaviour: comparison between uninfected exposed subjects (ENI) at the end of the trial (n = 80) (transcriptome at D0) and 20 unvaccinated volunteers from vaccine trials (ANRS cohort).

This study will be conducted on volunteers who agree to participate in this study (see the information leaflet and consent form in Appendix D).

It requires a sample of 3 mL of whole blood in a Tempus tube on D0 from all volunteers and at the time of HIV infection.

The analyses will be performed at the end of the trial.

CONFIDENTIAL

<b>APPENDIX P: ANRS SCALE TO GRADE THE SEVERITY OF ADVERSE EVENTS IN ADULTS</b>
---

## A.N.R.S

### *ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults*

#### *Version n° 1.0 4 November 2008*

(Translation of the French version n°6 9 September 2003)

This severity scale is a working guide intended to harmonise evaluation and grading practices for symptomatology in ANRS biomedical research protocols.

In practice, the items evaluated are grouped according to the system taking the form of a non-exhaustive symptomatic table (and not a classification of pathologies). Our choices focus on the most frequently observed clinical and biological signs or those whose monitoring is essential to ensure the protection of the subjects participating in the research.

For abnormalities NOT found elsewhere on the Table, refer to the scale below to estimate grade of severity:

<b>GRADE 1</b>	<i>Mild</i>	Mild or transient discomfort, without limitation of normal daily activities; no medical intervention or corrective treatment required.
<b>GRADE 2</b>	<i>Moderate</i>	Mild to moderate limitation of normal daily activities; minimal medical intervention or corrective treatment required.
<b>GRADE 3</b>	<i>Severe</i>	Marked limitation of normal daily activities; medical intervention and corrective treatment required, possible hospitalisation.
<b>GRADE 4</b>	<i>Life-threatening</i>	Severe limitation of normal daily activities; medical intervention and corrective treatment required, almost always in a hospital setting.

*Abbreviations used in the table:*

<b>ULN</b>	: Upper Limit of Normal
<b>RBC</b>	: Red Blood Cells
<b>FEV1</b>	: Forced Expiratory Volume in one second
<b>EMG</b>	: Electromyogram
<b>Prothrombin Time (%)</b>	: Corresponds to Quick time (sec)
<b>aPTT</b>	: activated Partial Thromboplastin Time

*This document is the exclusive property of the ANRS and must not be modified or published without the authors' prior consent. Any use is subject to prior consent from the ANRS. Any questions should be addressed to [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr).*

*Please note that this scale was devised for use in HIV, HCV or HBV related pathologies.*

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<b>HAEMATOLOGY</b>					
1	Haemoglobin (g/dl)	8.0 – 9.4	7.0 – 7.99	6.5 – 6.99	< 6.5
2	Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	3 000 – 3 900	2 000 – 2 999	1 000 – 1 999	< 1 000
3	Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )	1 000 – 1 500	750 – 999	500 – 749	< 500
4	Platelets (/mm <sup>3</sup> )	75 000 – 99 000	50 000 – 74 999	20 000 – 49 999	<20 000 or generalized petechiae
5	Prothrombin Time (%)	/	45 – ≤ 70	20 – < 45	< 20
6	aPTT	1.0 – 1.66 x ULN	> 1.66 – 2.33 x ULN	> 2.33 – 3.0 x ULN	> 3.0 x ULN
<b>BIOCHEMISTRY</b>					
<i>Hepatic and pancreatic biochemistry</i>					
7	AST (SGOT) (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
8	ALT (SGPT) (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
9	GAMMA GT (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
10	Alkaline phosphatase (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
11	Hyperbilirubinaemia (µmol/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0x ULN
12	Amylaseaemia (UI/l) / Lipasaemia (UI/l)/ Pancreatitis	≥1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 3.0 x ULN with acute abdominal pain and/or imaging indicating acute pancreatitis.	> 3.0 x ULN with abdominal pain and signs of shock.
13	CPK (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
<i>Lipid status</i>					
14	Hypertriglyceridaemia (mmol/l)	/	4.50 – 8.59	8.60 – 13.70	> 13.70
15	Hypercholesterolaemia (mmol/l)	>ULN –7.75	>7.75 – 10.34	>10.34 – 12.92	>12.92



***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Electrolytes / Evaluation of renal function / Metabolism</i>					
16	Hyponatraemia (mEq/l)	130 – 135	123 – 129	116 – 122	<116
17	Hypernatraemia (mEq/l)	146 – 150	151 – 157	158 – 165	>165
18	Hypokalaemia (mEq/l)	3.2 – 3.4	2.8 – 3.1	2.5 – 2.7	<2.5
19	Hyperkalaemia (mEq/l)	5.6 – 6.0	6.1 – 6.5	6.6 – 7.0	>7.0
20	Bicarbonate (mEq/l or mmol/l)	20.0 – 24.0	15.0 – 19.99	10.0 – 14.99	< 10.0
21	Creatininaemia (µmol/l)	1.0 – 1.50 x ULN	> 1.50 – 3.0 x ULN	> 3.0 – 6.0 x ULN	6.0 x ULN or dialysis required
22	Blood Urea Nitrogen (UI/l)	1.25 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
23	Hypocalcaemia (mmol/l)	1.95 – 2.10	1.75 – 1.94	1.50 – 1.74	< 1.50
24	Hypercalcaemia (mmol/l)	2.65 – 2.87	2.88 – 3.13	3.14 – 3.38	> 3.38
25	Hypophosphataemia (mg/dl)	2.0 – 2.4	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	<1.0
26	Hyperuricaemia (µmol/l)	1.25 – 2.0 x ULN	> 2.0 – 5.0 x ULN	> 5.0 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
27	Hypoglycaemia (mmol/l)	3.1 – 3.6	2.2 – 3.0	1.7 – 2.1	< 1.7
28	Hyperglycaemia (mmol/l)	6.1 – 7.0	> 7.0 – 16.5	> 16.5 without ketosis.	See diabetes Item no. 52 (grade 4)
29	Hyperlactataemia (mmol/l) (venous blood sample)	2.0 – 2.99*	3.0 – 3.99**	4.0 – 4.99**	≥ 5.0***
<i>Urinalysis</i>					
30	Proteinuria (dipstick)	+	++	≥ +++	Nephrotic syndrome
31	Haematuria.	≥ 80 RBC/µl (dipstick).	≥ 200 RBC/µl (dipstick).	Macroscopic with or without clots.	Obstructive or requiring a blood transfusion.

\* Lactataemia – GRADE 1: a confirmatory test is necessary within 8 to 10 days

\*\* Lactataemia – GRADE 2, 3: a confirmatory test is necessary within 24 hours.

\*\*\* Lactataemia – GRADE 4: a confirmation test is necessary immediately.

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Gastro-intestinal/hepatic/pancreatic abnormalities</i>					
32	Nausea.	Transient, normal diet.	Restricted diet for less than 3 days.	Restricted diet for more than 3 days.	Liquid only diet. Hospitalization required.
33	Vomiting.	Transient: 2 – 3 episodes / day or duration ≤ 1 week.	Repeated: 4 – 5 episodes / day or duration > 1 week.	Solid/liquid vomiting for 24 h. Orthostatic hypotension. Perfusion required.	Hospitalization for hypovolemic shock.
34	Diarrhoea.	Transient, 3 – 4 stools / day, diarrhoea ≤ 1 week.	Persistent, 5-7 stools / day, diarrhoea > 1 week.	> 7 stools/day or requiring perfusion. Bloody stools.	Hospitalization, Hypovolemic shock, perfusion.
35	Constipation.	/	Moderate abdominal pain, 78 h without stools. Treatment required.	Meteorism. Requiring disimpaction or hospital treatment.	Meteorism with vomiting or occlusion.
36	Dysphagia.	Mild discomfort when swallowing.	Difficulty in swallowing but food intake possible.	Inability to swallow solids.	Inability to swallow liquids, perfusion required.
37	Oesophagitis.	Pyrosis occurring less than once a week	Pyrosis occurring at least once a week but relieved by PPIs*	Pyrosis occurring at least once a week but not relieved by PPIs*	Food intolerance and vomiting

\*PPIs: proton pump inhibitors

CONFIDENTIAL

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Respiratory abnormalities</i>					
38	Bronchospasm.	Transient, no treatment, FEV1 70 % - < 80 %.	Permanent, Improvement under bronchodilation FEV1 50 % - < 70 %.	Persistent under bronchodilation. FEV1 25 % - < 50 %.	Cyanosis, FEV1 < 25 % intubation.
39	Dyspnoea	Dyspnoea upon exertion.	Dyspnoea during normal daily activities.	Dyspnoea at rest.	Dyspnoea requiring respiratory assistance.
<i>Muscular abnormalities</i>					
40	Myalgia (excluding injection site).	Mild myalgia for less than 4 weeks. Not requiring analgesic treatment.	<p><i>Presence of one of the following symptoms:</i></p> <p>1 – Mild to moderate myalgia for more than 4 weeks and/or which may require treatment with level 1* analgesics.</p> <p>2 – Predominance of difficulties upon exertion (difficulty in climbing stairs or rising from a sitting position). Can walk without assistance. Optional confirmation through the identification of biological (CPK), electromyographical (EMG) or histological (muscular biopsy) abnormalities.</p>	<p><i>Presence of one of the following symptoms:</i></p> <p>1 – Moderate to severe myalgia for more than 4 weeks requiring treatment with level I/II* analgesics.</p> <p>2 – Assistance required for walking and normal daily activities.</p> <p>Paraclinical confirmation recommended (CPK, EMG and/or muscular biopsy).</p>	<p><i>Presence of one of the following symptoms:</i></p> <p>1 – Severe myalgia not related to exertion requiring treatment with level II/III* analgesics.</p> <p>2 – Muscular weakness making walking impossible without assistance.</p> <p>3 – Acute rhabdomyolysis with muscular necrosis and oedema.</p> <p>4 – Acute rhabdomyolysis with electrolytic disturbances and renal insufficiency. Paraclinical confirmation required (biology, EMG and/or muscular biopsy).</p>

\* Level I analgesics

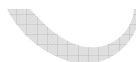
\* Level II analgesics

\* Level III analgesics

: Peripheral analgesics (paracetamol and/or salicylics or non-steroid anti-inflammatory drugs);

: Weak opiates (codeine, dextropropoxyphene), morphinic agonists-antagonists (buprenorphine, nalbuphine);

: Morphine.



***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Cardiovascular abnormalities</i>					
41	Arterial hypertension.	Transient or permanent. Increased blood pressure $\leq$ 20 mmHg and systolic BP 140-159 or diastolic BP 90-99.	Permanent. Increased blood pressure $>$ 20 mmHg and systolic BP 160-179 or diastolic BP 100-109.	Permanent. Systolic BP $\geq$ 180 or diastolic BP $>$ 110	Malignant or accelerated arterial hypertension.
42	Orthostatic hypotension.	Decreased systolic blood pressure $\leq$ 20 mmHg in orthostatic position. No treatment.	Decreased systolic blood pressure $>$ 20 mmHg, durable but corrected with liquid intake per os.	Perfusion required.	Hypovolemic shock requiring hospitalization.
43	Ventricular cardiac rhythm disorders.	/	Isolated ventricular extrasystoles, no treatment, symptomatic or asymptomatic.	Recurrent, persistent or symptomatic cardiac rhythm disorders. Treatment required.	Dysrhythmia requiring hospitalization.
44	Prolongation of the QT interval.	/	Man: $>$ 450 and $<$ 500 ms Woman: $>$ 470 and $<$ 500 ms	$>$ 500ms	$>$ 500 ms with clinical symptoms (ventricular rhythm disorders, syncope, torsade de pointes)
45	Cardiac ischaemia.	/	Atypical pain under exploration.	Appearance of angina upon exertion, controlled with treatment.	Myocardial infarction, unstable angina, preinfarction syndrome.
46	Pericarditis.	Chance discovery of a small effusion during ultrasound scan	Moderate effusion with few symptoms. No treatment or intervention deemed necessary for the time being.	Moderate or significant symptomatic effusion but without tamponade. Treatment required and hospitalization to be considered.	Tamponade. Hospitalization and intervention required.
47	Stroke.	/	/	Transient Ischemic Attack (regressive focal neurological syndrome within 24 h).	Cerebrovascular accident non-regressive within 24 h.
48	Peripheral arterial embolism.	/	/	/	Peripheral arterial embolism. Hospitalization. Adapted treatment.
49	Deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism.	/	/	Deep vein thrombosis. Anticoagulant treatment. Hospitalization to be considered.	Pulmonary embolism. Adequate hospitalization and treatment.

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Endocrine abnormalities</i>					
50	Hyperthyroidism.	Infraclinical hyperthyroidism. Low TSH. Normal free T3 and T4.	Moderate, non-complicated thyrotoxicosis. Treatment required.	Malignant exophthalmia. Cardiac arrhythmia. Myopathy.	Thyrotoxic crisis and/or cardiac insufficiency.
51	Hypothyroidism.	Infraclinical hypothyroidism. Increased TSH but <12 mU/l. Normal free T4.	Simple hypothyroidism without complications. Treatment required.	Severe hypothyroidism with multiple clinical symptoms. Urgent treatment. Hospitalization to be considered.	Myxoedematous coma.
52	Diabetes/hyperglycaemia.	Moderate fasting hyperglycaemia between 6.1 and 7 mmol/l. No immediate treatment required.	Fasting glycaemia: > 7 mmol/l. Special diet required, possibly supplemented with oral antidiabetics.	Fasting glycaemia: >16.5 mmol/l on an empty stomach, with or without clinical symptoms. Insulin therapy required.	Ketoacidosis or hyperosmolarity (>27.8 mmol/l without acidosis).
<i>Cutaneous abnormalities</i>					
53	Cutaneous and/or mucosal eruptions.	Erythaema, Moderate pruritis.	Extended maculopapular eruption, with or without pruritis.	Extended papulovesicular or oozing eruption. Palpable purpura (suggestive of vasculitis). Polymorphous erythaema. Small-size cutaneous or mucous ulcerations.	Any blistering cutaneous and/or mucosal lesions (Lyell or Stevens-Johnson). Febrile erythrodermia, whether or not associated with other signs indicative of hypersensitivity. Cutaneous necrosis requiring surgical excision.
54	Symptoms of immediate hypersensitivity, with or without cutaneous symptoms.	/	Acute localised urticaria.	Giant urticaria, Quincke's oedema.	Anaphylactic shock.

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Neurological abnormalities</i>					
55	Wakefulness / sleep disorders.	Minor attention and concentration impairment.	Diurnal somnolence and/or difficulty falling asleep and/or night time awakening, mental activity decreased, obtundation.	Sleep-wake cycle modification or insomnia requiring treatment or change in dream content. Obvious confusional syndrome with temporal disorientation.	Sleep-wake cycle disorganisation not responding to treatment. Dreamlike confusional syndrome, coma and/or convulsion.
56	Psychiatric disorders.	Minor anxiety.	Anxiety requiring treatment or moderate depression.	Major anxiety or confirmed depressive episode requiring treatment.	Acute psychosis requiring hospitalization, including suicidal ideation, manic state, hallucinatory delusion.
57	Cephalalgia.	Intermittent, no treatment.	Requiring level I* analgesics.	Requiring at least level II* analgesics.	Not responsive to level III* analgesics.
58	Paraesthesia.	Paraesthesia, mild pain, no treatment.	Paresthesia, permanent pain of moderate intensity, requiring level I* analgesics.	Paraesthesia, permanent pain of severe intensity, requiring at least level II* analgesics.	Unbearable pain resulting in disability, restricted activity despite administration of level III* analgesics.
59	Motor deficiency.	Subjective feeling of weakness without objective impairment, no reflex changes.	Distal motor deficiency, moderate functional impairment or reflex changes.	Marked motor deficiency interfering with normal daily activities.	Confined to bed or a wheelchair because of motor deficiency.
60	Difficulty controlling movement.	Occasional clumsiness, mild coordination difficulties.	Tremor or dyskinesia or dysmetria, or dysarthria, moderate limitation of normal daily activities.	Upper or lower limbs ataxia or abnormal movements, limitation of normal daily activities.	Inability to stand up. Total dependence.
61	Sensory loss.	Mild sensory loss, regardless of mode and distribution (focal or symmetric).	Moderate sensory loss.	Severe sensory loss.	Extensive sensory loss involving the trunk and four limbs.

\* Level I analgesics  
 \* Level II analgesics  
 \* Level III analgesics

: Peripheral analgesics (paracetamol and/or salicylics or non-steroid anti-inflammatory drugs) ;  
 : Weak opiates (codeine, dextropropoxyphene), morphinic agonists-antagonists (buprenorphine, nalbuphine) ;  
 : Morphine.

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Miscellaneous</i>					
62	Fever (oral temperature, °C) for more than 12 h.	37.7 – 38.9	39 – 39.5	39.6 – 40.5	> 40.5
63	Renal colic.	Spontaneous regression of symptoms. Pain not requiring treatment.	Colic requiring medical treatment.	Obstructive syndrome, does not disappear spontaneously.	/
64	Fatigue.	Normal daily activities reduced by less than 25% for less than 48 h.	Normal daily activities reduced by 25 – 50 % for more than 48 h.	Normal daily activities reduced by more than 50%, cannot work for more than 48 h.	Unable to care for self. Assistance required for normal daily activities.
65	Arthritis / Arthralgia.	Arthralgia.	Arthralgia, with or without articular effusion or with moderate functional impairment.	Marked arthritis with or without effusion or with severe functional impairment.	/
66	Ocular disorders.	Conjunctival hyperaemia.	Moderate pain. Conjunctivitis.	Decreased visual acuity. Uveitis. Severe pain. Glaucoma.	/

CONFIDENTIAL

**APPENDIX Q: BIOLOGICAL SAMPLE BANKS**

The virology laboratories of the investigative sites participating in the trial constitute a biological sample bank for all subjects enrolled during the trials, according to the deadlines for follow-up indicated below.

**Creating the biological sample bank****1/ Serum sample bank:**

- . **calendar:** D0, then at all visits
- . **sample unit volume:** 6 mL
- . **type of sample tube:** dry 7 mL tube
- . **number and volume of aliquots:**  
3 aliquots with a volume of 1 to 1.5 mL
- . **sample preparation procedures:**

After the blood sample, carefully shake the tube several times. Then, let the contents coagulate by leaving the tube in a vertical position at room temperature for a minimum of 60 minutes and a maximum of 120 minutes before centrifuging it. **DO NOT SHAKE.**

If the blood samples need to be transferred to the laboratory, it is recommended that a rack be used for transport.

The samples must be centrifuged:

- a minimum of one hour and a maximum of 24 hours after the initial sample,
- at  $\leq 1300$  RCF/3000 tr/min for 10 minutes.

The sample tube must not be stored at room temperature and in a vertical position for more than 2 hours. If the time period between the sampling and centrifuging is more than 2 hours, the Vacutainer tube must be refrigerated between 2° and 8°C for a maximum of 24 hours after the initial blood sample.

The resulting serums will be distributed among CryoTubes, which will be labelled with the pre-printed labels provided by SC10. These CryoTubes will be placed in "SEROBX" boxes for centralisation at the EFS.

**2/Plasma sample bank:**

- . **calendar:** D0 then at every visit
- . **sample unit volume:** filled tube
- . **type of sample tube:** 7 mL EDTA
- . **number and volume of aliquots:**  
3 aliquots with a volume of 1 to 1.5 mL of plasma
- . **procedures for preparing plasma samples:**

Using the 7 mL EDTA tube, proceed in the following manner:

1. Use the set of pre-printed specific "plasma bank" labels indicating the trial, follow-up no., participant no. and code and sample date;



2. Complete the missing data (sample date) on the label corresponding to the follow-up in question;
3. Centrifuge the EDTA tube at 1000 g, at room temperature, for 20 minutes (or at 2000 g for 10 to 15 minutes);
4. Collect the plasma obtained using separation and distribute it among 3 Sarstedt tubes, at a volume of 1 to 1.5 mL per tube;
5. Affix the pre-printed specific "plasma bank" label that was already completed (see point 2) on each of the aliquots;
6. Freeze the 3 aliquots at -80°C, in the boxes called for, for the centralisation of biological sample banks.

The counter-label corresponding to the exam in question will be affixed on the descriptive sheet of the box, indicating the number of aliquots placed in the box.

**. use of the plasma bank:**

- measurement of plasma HIV RNA if HIV serology is positive
- TDF and FTC assay

**3/ Whole blood**

**3.1.: on the EDTA tube**

**. Calendar:** at D0, if the subject is infected with HIV: visit at the time of infection, then 6 months and 12 months later

**. Sample tube type:** 7 mL EDTA tube

**. Sample unit volume:** tube filled

**. Number and volume of aliquots constituted:**  
6 aliquots with a volume of 1 mL

**. Sample preparation procedures:**

The tube is homogenised with gentle agitation.

The whole blood is divided with a volume of 1 mL in the CryoTubes that will be labelled with the pre-printed labels supplied by the SC10. These CryoTubes will be placed in the "SEROBOX" boxes for centralisation at the EFS.

**3.2.: on the Tempus Blood RNA tube**

**. Calendar:** on D0, and if the subject is infected with HIV: visit at the time of infection

**. Type of sample tube:** Tempus Blood RNA tube

**. Sample unit volume:** 3 mL

It is very important that the tube be filled **up to the black line**. The blood/stabilisation solutions should have a ratio of 1/3 (3 ml of blood, 6 ml of stabilisation solution). Too great a volume of blood, or too little, could make the sample unusable.

**. Sample preparation procedures:**

Just after the sample, **agitate the tube vigorously for 20 seconds**.

Store the tube at -20°C.

**. Use of frozen whole blood:**

- D0: genetic markers
- visit at the time of infection, then 6 months and 12 months later: cell HIV viral load
- Tempus tube samples: transcriptome

**4/Pharmacokinetic study samples (see Appendix J)****5/ Samples for HPV PCR**

- . **Calendar:** Every 6 months, during systematic screening for STDs
- Throat sample: tip in the transport media for the virus (2.5 to 3 mL per tube) stored at 4°C at the consultation site, then frozen at -80°C in the biological sample bank
- Anal sample: tip in the transport media for the virus (2.5 to 3 mL per tube) stored at 4°C at the consultation site, then frozen at -80°C in the biological sample bank
- Genital sample: tip in the transport media for the virus (2.5 to 3 mL per tube) stored at 4°C at the consultation site, then frozen at -80°C in the biological sample bank

**Storage and future use for research purposes other than as part of this trial:**

The samples remaining at the end of the study may be used for future studies as part of this trial, which were not called for in the protocol and according to the procedures established by the trial Scientific Committee. These studies will be submitted for the approval of the EC and for the information of the AFSSAPS, according to the information of the subjects participating in the trial.

At the end of the trial, aliquots will be stored in the biological sample collections authorised by the ANRS to be used in the future as part of research, other than for this study. The obligation to inform subjects and guarantee their right to oppose the future use of this biological sample will be guaranteed (see Appendix D).

**Transport of the biological sample bank to the centralisation site of the French Blood Establishment (EFS) in Beynost (a suburb of Lyon)**

Serum, plasma and whole blood samples, as well as frozen throat, anal and genital samples and frozen rectal biopsies will be centralised at the French Blood Establishment (EFS) in Beynost, near Lyon. Sample collections at set times will be performed at each site according to INSERM SC10 procedures. This will be performed by the TSE Company, the INSERM ADR11 marketing holder. The biological samples will be transferred for analysis to the addressees and on the deadlines established by the trial Scientific Committee.

<b>APPENDIX R: LIST OF INVESTIGATIVE CENTRES PLANNED FOR THE INITIAL PHASE</b>
--

<b>ANRS No.</b>	<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>SITE</b>	<b>HOSPITAL</b>	<b>CITY</b>
FR 063	Prof. Jean-Michel MOLINA	Clinical and Biological Sexually Transmitted Diseases Centre	Saint-Louis	Paris
FR 049	Prof. Gilles PIALOUX		Tenon	Paris
FR 098	Dr Laurent COTTE		Croix Rousse	Lyon
CA	Dr Cécile TREMBLAY		Hôtel Dieu of the University of Montreal Hospital Centre	Montreal
CA	Dr Jean-Guy BARIL		Quartier Latin Clinic	Montreal

CONFIDENTIAL



**BIOMEDICAL RESEARCH PROTOCOL  
ON A DRUG FOR HUMAN USE**

**ANRS IPERGAY Trial**

(Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays)

**"ON DEMAND" ANTIRETROVIRAL PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION  
IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN"**

*Version 7.0 of 13 January 2014 in relation to the 8<sup>th</sup> amendment*

EudraCT Number: 2011-002645-35

Registration number in <http://clinicaltrials.gov/>: NCT01473472

Favourable opinion of the EC Ile de France IV on 29 September 2011

Authorisation of the Afssaps (ANSM) on 26 August 2011

**Sponsor:**

**Inserm - ANRS**

**National Institute of Health and Medical Research (Inserm)**

**National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS)**

101 rue de Tolbiac

75013 Paris

France

Tel.: 33 1.53.94.60.00 - Fax: 33 1.53.94.60.01

**Coordinating Investigator:**

**Professor Jean-Michel MOLINA**

Infectious Diseases Department - Saint Louis Hospital

1, avenue Claude Vellefaux

75475 Paris Cedex 10

Tel.: 33 1.42.49.90.66 - Fax: 33 1.42.49.90.67

**Methodology and Management Centre:**

**INSERM SC10-US019**

**Jean-Pierre ABOULKER**

**Contact-: Catherine CAPITANT**

16, avenue Paul Vaillant-Couturier

94807 Villejuif Cedex

Tel.: 33 1.45.59.51.72 - Fax: 33 1.46.58.72.93

***Confidentiality clause***

*This document contains information that is the property of the Sponsor and that has been entrusted to you confidentially in order to be examined by you, your team, the members of the concerned Ethics Committee, and the Competent Authorities. The information contained in this document must not be communicated to third parties without the prior written authorisation of the research sponsor, except for the items necessary to obtain the informed consent of the people who may participate in the research.*

<b>TABLE OF CONTENTS</b>
--------------------------

<b>TABLE OF PROTOCOL VERSIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>LIST OF ABBREVIATIONS and ACRONYMS .....</b>	<b>6</b>
<b>TRIAL CORRESPONDENTS .....</b>	<b>7</b>
<b>8<sup>th</sup> AMENDMENT - SUMMARY .....</b>	<b>12</b>
<b>IPERGAY ANRS TRIAL SUMMARY.....</b>	<b>13</b>
<b>IPERGAY ANRS TRIAL DESIGN .....</b>	<b>18</b>
<b>FOLLOW-UP SCHEDULE FOR PARTICIPANTS IN THE ANRS IPERGAY TRIAL</b>	<b>19</b>
<b>FOLLOW-UP SCHEDULE FOR PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV* .....</b>	<b>20</b>
<b>1. TRIAL JUSTIFICATION .....</b>	<b>21</b>
<b>2. COMMUNITY ANCHORING .....</b>	<b>30</b>
<b>3. ENDPOINTS .....</b>	<b>32</b>
3.1. Primary endpoint .....	32
3.2. Secondary endpoints .....	32
3.3. Objectives of ancillary studies .....	33
<b>4. METHODOLOGY .....</b>	<b>33</b>
4.1. Experimental plan.....	33
4.2. Randomisation .....	35
4.2.1 Randomisation lists .....	35
4.2.2 Practical organisation .....	35
4.3. Trial schedule.....	35
<b>5. TRIAL POPULATION .....</b>	<b>36</b>
5.1 Inclusion criteria .....	36
5.2 Non-inclusion criteria.....	36
5.3 Subject recruitment .....	37
<b>6. TRIAL TREATMENTS .....</b>	<b>38</b>
6.1 Treatment overview .....	38
6.2 Trial treatment .....	39
6.2.1 Pharmaceutical form, composition, storage conditions.....	39
6.2.2 Reference documents.....	39
6.3 Trial treatment circuit.....	39
6.3.1 Treatment supply.....	39
6.3.2 Packaging, labelling, supply .....	39
6.3.3 Treatment dispensing .....	39
<b>7. COUNSELLING AND PREVENTATIVE INTERVENTIONS .....</b>	<b>40</b>
<b>8. RESEARCH SOCIO-BEHAVIOURAL QUESTIONS .....</b>	<b>41</b>
<b>9. ENDPOINTS .....</b>	<b>43</b>
9.1 Primary endpoint criteria.....	43
9.2 Secondary endpoint criteria .....	43
10.1 Visit schedule .....	45
10.2 General procedures .....	47
10.3 Pre-enrolment: W-4 .....	48

10.4 Randomisation between W-4 and D0 .....	48
10.5 Enrolment: D0 .....	49
10.6 Follow-up M1, M2 and every 2 months.....	49
10.7 Last trial visit.....	50
10.8 Visits in the event of HIV infection (see follow-up calendar for participants infected with HIV) .....	50
10.9 Premature discontinuation of the trial treatment strategy .....	51
10.10 Losses to follow-up .....	51
10.11 Withdrawal of consent .....	51
10.12 Placement under supervision or guardianship during the trial.....	51
10.13 Participant compensation.....	52
<b>11. SAMPLING CIRCUIT .....</b>	<b>52</b>
11.1 Samples for lab tests called for by the protocol.....	52
11.2 Sampling for the creation of the collection of samples.....	52
11.3 Centralisation of samples in the ANRS biological sample bank .....	52
11.3.1 Centralisation at the Beynost site .....	52
11.3.2 What happens to the samples.....	53
<b>12. UNBLINDING .....</b>	<b>53</b>
<b>13. ADVERSE EVENTS .....</b>	<b>54</b>
13.1 Definitions .....	54
13.1.1 Adverse event (AE).....	54
13.1.2 Serious adverse event (SAE).....	54
13.1.3 Adverse effect of an investigational drug .....	55
13.1.4 Unexpected adverse effect.....	55
13.1.5 New fact.....	55
13.2 Investigator responsibilities.....	55
13.3 Sponsor responsibilities .....	55
13.4 Evaluation of the intensity of adverse events .....	56
13.5 Evaluation of causality.....	56
13.6 Procedures and declaration deadlines for the investigator .....	56
13.6.1 Declaration procedures .....	56
13.6.2 Declaration period .....	57
13.7 Potential risks related to Truvada® .....	57
13.8 Annual safety report.....	58
<b>14. STATISTICAL ANALYSES.....</b>	<b>58</b>
14.1 Number of subjects .....	58
14.2 Interim analysis .....	59
14.3 Statistical methods .....	59
14.3.1 Initial phase analysis .....	59
14.3.2 Interim and final analysis .....	60
14.4 Analysis Plan.....	60
14.4.1 Analysis population .....	60
14.4.2 Description of enrolment and follow-up .....	61
14.4.3 Subject characteristics at baseline .....	61
14.4.4 Trial treatments.....	61
14.4.5 Analysis of the primary endpoint.....	61
14.4.6 Analysis of secondary endpoints .....	62
14.4.7 Predictive factors of HIV contamination.....	63
<b>15. ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS .....</b>	<b>63</b>

15.1 Respect of the regulations and recommendations in force .....	63
15.2 Protocol amendments .....	63
15.3 Data confidentiality .....	64
15.4 Insurance .....	64
15.5 Writing the final report .....	64
<b>16. PROTOCOL DEVIATIONS .....</b>	<b>65</b>
16.1 Non-respect of the protocol .....	65
16.2 Non-adherence .....	65
<b>17. TRIAL MONITORING.....</b>	<b>65</b>
17.1 Scientific Monitoring .....	65
17.1.1 Composition .....	65
17.1.2 Meeting periodicity .....	65
17.1.3 Role .....	66
17.2 Independent Data Monitoring Committee.....	66
17.2.1 Composition .....	66
17.2.2 Meeting periodicity .....	66
17.2.3 Role .....	66
17.3 Trial methodology and management centre .....	67
<b>18. CONTROL AND MANAGEMENT OF TRIAL DOCUMENTS AND DATA.....</b>	<b>67</b>
18.1 Transmission of data to the trial management centre .....	67
18.2 Monitoring visits .....	68
18.3 Sponsor audit and inspection by the Healthcare Authorities.....	69
18.4 Archiving and storing documents at the end of the trial .....	69
<b>19. SCIENTIFIC COMMUNICATIONS .....</b>	<b>69</b>
<b>20. ACCESS TO DATA AND BIOLOGICAL SAMPLES .....</b>	<b>69</b>
<b>21. INVESTIGATOR OBLIGATIONS.....</b>	<b>70</b>
<b>22. ANCILLARY STUDIES .....</b>	<b>70</b>
22.1 Pharmacokinetic study of FTC and TDF in plasma, total blood, PBMC, saliva and rectal samples (ancillary study proposed before randomisation – 12 volunteers)...	71
22.2 Study of the permissiveness to HIV-1 in rectal tissue .....	71
22.3 Anal cytology study and detection of HPV .....	71
22.4 Study of antiretroviral concentrations in the hair of participants infected with HIV .....	71
22.5 Costs study.....	71
22.6 Socio-behavioural study (qualitative section) .....	71
22.7 Study of minority variants of resistance to NRTIs .....	71
22.8 Study of the role of genetic markers on the risk of HIV infection.....	71
22.9 Study of transcriptome in uninfected and infected exposed subjects .....	72
<b>23. BIBLIOGRAPHIC REFERENCES .....</b>	<b>73</b>
<b>APPENDICES .....</b>	<b>77</b>
<b>APPENDIX A: OPINION OF THE EC .....</b>	<b>78</b>
<b>ANNEXE B : COMPETENT AUTHORITY AUTHORISATION .....</b>	<b>89</b>
<b>ANNEXE C : INSURANCE .....</b>	<b>96</b>
<b>APPENDIX D: PARTICIPANT INFORMATION LEAFLET AND FORM FOR COLLECTING CONSENT</b>	<b>99</b>
<b>APPENDIX E: REFERENCE DOCUMENT FOR COUNSELLING IN THE IPERGAY TRIAL.....</b>	<b>122</b>

<b>APPENDIX F: SOCIO-BEHAVIOURAL STUDY .....</b>	<b>127</b>
<b>THEMATIC AREAS FOR QUALITATIVE INTERVIEWS - ENROLMENT PROCEDURE.....</b>	<b>127</b>
<b>APPENDIX G: SCREENING AND TREATMENT OF STDs DURING THE TRIAL .....</b>	<b>130</b>
<b>APPENDIX H: ACTIONS TO BE TAKEN IN THE EVENT OF ACCIDENTAL EXPOSURE TO HIV135</b>	
<b>APPENDIX I: ANAL CYTOLOGY STUDY AND DETECTION OF HPV .....</b>	<b>136</b>
<b>APPENDIX J: MEASUREMENT OF HAIR CONCENTRATIONS .....</b>	<b>139</b>
<b>APPENDIX K: PHARMACOKINETIC STUDY PROTOCOL .....</b>	<b>143</b>
<b>APPENDIX L: RECTAL TISSUE HIV-1 PERMISSIBILITY STUDY PROTOCOL.....</b>	<b>148</b>
<b>APPENDIX M: COSTS EVALUATION.....</b>	<b>150</b>
<b>APPENDIX N: STUDY PROTOCOL OF MINORITY VARIANTS OF RESISTANCE TO NRTIs IN SUBJECTS INFECTED WITH HIV.....</b>	<b>152</b>
<b>APPENDIX O: STUDY PROTOCOL ON THE ROLE OF GENETIC MARKERS ON THE RISK IF HIV INFECTION AND INTERFERENCES WITH THE METABOLISM OF ANTIRETROVIRALS .....</b>	<b>153</b>
<b>APPENDIX P: PROTOCOL FOR THE TRANSCRIPTOME STUDY IN UNINFECTED AND INFECTED EXPOSED SUBJECTS .....</b>	<b>154</b>
<b>APPENDIX Q: ANRS SCALE TO GRADE THE SEVERITY OF ADVERSE EVENTS IN ADULTS155</b>	
<b>APPENDIX R: BIOLOGICAL SAMPLE BANKS .....</b>	<b>164</b>
<b>BIOLOGICAL SAMPLE BANKS CALENDAR IN THE ANRS IPERGAY TRIAL .....</b>	<b>168</b>
<b>APPENDIX S: LIST OF INVESTIGATIVE CENTRES EXPECTED FOR THE INITIAL PHASE.....</b>	<b>169</b>



<b>TABLE OF PROTOCOL VERSIONS</b>
-----------------------------------

Number of version	Date	Number of Amendment	Major changes
3.0	01 September 2011		
4.0	08 February 2012	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Change of sponsoring of the trial (Impact on the protocol and on the participant information leaflet)</li> <li>- Modification of the title of the trial with the removal of "in France and in Canada"</li> <li>- Addition of a substudy "Anal cytology study and detection of HPV"</li> <li>- Rectification of the appendix "Screening and treatment of STDs during the trial" and the appendix "Pharmacokinetic study protocol"</li> <li>- In the composition of the Scientific Committee: addition of a member: the professor Christian Chidiac</li> </ul>
5.0	10 April 2013	5	<p>Extension of the pilot phase of 12 months and update of the protocol:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- revision of chapter of pharmacovigilance</li> <li>- update of the trial correspondents</li> <li>- clarification of a criterion of non-inclusion</li> <li>- modification of visit schedule of participants: addition of a behavioural questionnaire at month 1, socio-behavioural study: removal of months 2 and 24, addition of months 6 and 18</li> <li>- modification of visit schedule of HIV infected participants: end of participation after one year of follow-up in the trial</li> <li>- precision on the term "support team member" and on the techniques used for the anal cytology study and detection of HPV</li> <li>- update of the person in charge of the study "Rectal tissue HIV-1 permissibility study"</li> <li>- Addition of approval/authorisation of competent authorities in Canada</li> <li>- participation of the Canada in the initial phase (CHU Montréal)</li> </ul>
6.0	22 August 2013	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modification of the pharmacokinetic sub-study (modification of the appendices K and L and of the participant information leaflet and consent form of the PK sub-study).</li> <li>- Follow-up in the trial of the participants whose diagnosis of HIV infection is done at screening (W-4) and between screening and randomization (modification of the participant information leaflet and consent form).</li> <li>- Addition of action to be taken if a participant is placed under supervision or guardianship during the trial.</li> </ul>
7.0	Current version	8	

**LIST OF ABBREVIATIONS and ACRONYMS**

ANRS	National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis
ANSM	French Agency for Drug and Health Product Safety
CDAG	Anonymous and Free Screening Centre
CER	Canadian Research Ethics Committee
CIDDIST	STD Information, Screening and Diagnosis Centre
CHUM	University of Montreal Hospital Centre
CMG	Methodology and Management Centre
dATP	Desoxy-adénosine triphosphate
eCRF	Electronic Case Report Form
EC	Ethics Committee
FTC	Emtricitabine
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human Papilloma Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
Inserm	National Institute of Health and Medical Research
PrEP	Pre-exposure Prophylaxis
SAE	Serious Adverse Event
SC	Scientific Committee
SC10-US019	Common Service 10
SPC	Summary of Product Characteristics
STD	Sexually Transmitted Disease
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TRT-5	Inter-associative Treatment & Therapeutic Research Group
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TDF-DP	Ténofovir diphosphate

<b>TRIAL CORRESPONDENTS</b>
-----------------------------

**Sponsor**

Inserm-ANRS  
101 rue de Tolbiac  
75013 PARIS - FRANCE  
Tel: 33 1 53 94 60 00-Fax: 33 1 53 94 60 01

- ANRS Project Manager  
Lucie MARCHAND  
Tel: 33 1 53 94 80 92-Fax: 33 1 53 94 60 02  
E-mail: [lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

- ANRS Pharmacovigilance  
Alpha DIALLO  
Tel: 33 1 53 94 60 35-Fax: 33 1 53 94 60 02  
E-mail: [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr)

- Prevention Research  
Véronique DORE  
Tel: 33 1 53 94 60 10-Fax: 33 1 53 94 60 02  
E-mail: [veronique.dore@anrs.fr](mailto:veronique.dore@anrs.fr)

- Communication  
Marie-Christine SIMON  
Tel: 33 1 53 94 60 30-Fax: 33 1 53 94 60 02  
E-mail: [marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

**Coordinating Investigator**

Jean-Michel MOLINA, University  
Professor/Hospital Practitioner  
Infectious and Tropical Diseases Department -  
Saint Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10  
Tel.: 33 1.42.49.90.66 Fax: 33 1 42 49 90 67  
E-mail: [jean-michel.molina@sls.aphp.fr](mailto:jean-michel.molina@sls.aphp.fr)

**Drug Supplier**

Theradis Pharma  
Z.A. des Presses  
41, Chemin des Presses  
06800 Cagnes-sur-Mer - FRANCE  
Contact : Chantal Raffy  
Tél. : 04.97.02.07.07  
E-mail : [chantal.raffy@theradispharma.com](mailto:chantal.raffy@theradispharma.com)

**Pharmaceutical Laboratory**

Gilead Sciences  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt - FRANCE

**Methodology and Management Centre**

INSERM SC10-US019  
16 avenue Paul Vaillant Couturier  
94807 VILLEJUIF Cedex  
Tel.: 33 1 45 59 51 72 - Fax: 33 1 46 58 72 93

**- Methodological Coordination**

Jean-Pierre ABOULKER  
Tel.: 33 1 45 59 51 72  
E-mail: [jean-pierre.aboulker@inserm.fr](mailto:jean-pierre.aboulker@inserm.fr)

**- Project Manager**

Catherine CAPITANT  
Tel.: 33 1 45 59 51 79  
E-mail: [catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr)

**- Statistician**

Isabelle CHARREAU  
Tel.: 33 1 45 59 51 59  
E-mail: [isabelle.charreau@inserm.fr](mailto:isabelle.charreau@inserm.fr)

**- Data Manager**

Brigitte GUILLON  
Tél. : 33 1 45 59 51 13  
Courriel : [brigitte.quillon@inserm.fr](mailto:brigitte.quillon@inserm.fr)

Françoise EUPHRASIE  
Tél. : 33 1 45 59 52 32  
Courriel : [francoise.euphrasie@inserm.fr](mailto:francoise.euphrasie@inserm.fr)

**- Clinical Research Associates**

Nicolas LETURQUE  
Tel.: 33 1 45 59 51 93  
E-mail: [nicolas.leturque@inserm.fr](mailto:nicolas.leturque@inserm.fr)

Emmanuelle Netzer

Tél. : 33 1 45 59 52 24  
Courriel : [emmanuelle.netzer@inserm.fr](mailto:emmanuelle.netzer@inserm.fr)

**- Clinical Research Assistant**

Valérie FOUBERT  
Tel.: 33 1 45 59 50 13  
E-mail: [valerie.foubert@inserm.fr](mailto:valerie.foubert@inserm.fr)

**- Quality Assurance**

Elisabeth MOREAU  
Tel.: 33 1 45 59 51 73  
E-mail: [elisabeth.moreau@inserm.fr](mailto:elisabeth.moreau@inserm.fr)

**Scientific Committee**

Jean-Michel MOLINA, University Professor/Hospital Practitioner  
Infectious and Tropical Diseases Department - Saint Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tel.: 33 1.42.49.90.66 Fax: 33 1 42 49 90 67  
[jean-michel.molina@sls.aphp.fr](mailto:jean-michel.molina@sls.aphp.fr)

Bruno SPIRE, MD  
INSERM U912  
23, rue Stanislas Torrents – 13006 Marseille  
Tel.: 33 4.96.10.28.77 Fax: 33 4.96.10.28.99  
[bruno.spire@inserm.fr](mailto:bruno.spire@inserm.fr)

Gilles PIALOUX, University Professor/Hospital Practitioner  
Infectious Diseases Department - Tenon Hospital  
4, rue de la Chine - 75970 Paris Cedex 20  
Tel.: 33 1.56.01.74.12 Fax: 33 1.56.01.74.38  
[gilles.pialoux@tnn.aphp.fr](mailto:gilles.pialoux@tnn.aphp.fr)

Laurent COTTE, Hospital Practitioner  
Infectious and Tropical Diseases Department, Red Cross Hospital  
103, Grande Rue de la Croix Rousse - 69317 Lyon Cedex 04  
Tel.: 33 4.26.73.26.56 Fax: 33 4.72.07.17.50  
[laurent.cotte@chu-lyon.fr](mailto:laurent.cotte@chu-lyon.fr)

Benoit TROTTIER, MD Current Clinical Medicine  
1001 de Maisonneuve est, suite 1130 - Montreal, Quebec, Canada H2L 4P9  
Tel.: +1 514 524 3250 Fax: +1 514 524 3831  
[benoit.trottier@lactuel.ca](mailto:benoit.trottier@lactuel.ca)

Mark WAINBERG  
Jewish General Hospital/Lady Davis Institute  
McGill University  
3775 Cote Ste Catherine Road, Room 328A - Montreal Quebec Canada H3T 1E2  
Tel.: +1 514 340 8307 Fax: +1 514 340 7537  
[mark.wainberg@mcgill.ca](mailto:mark.wainberg@mcgill.ca)

Cécile TREMBLAY, MD  
University Hospital Centre of Montreal - Hôtel Dieu Hospital of Montreal  
UHRESS Pavillon Jeanne Mance, bureau 7-355  
3840, rue Saint-Urbain - Montreal, Quebec Canada H2W 1T8  
Tel.: +1 514 890 8148 Fax: +1 514 412 7234  
[c.tremblay@umontreal.ca](mailto:c.tremblay@umontreal.ca)

Jean-Guy BARIL, MD  
Quartier Latin Clinic  
905 boul. René-Lévesque est – Montreal, Quebec Canada H2L 5B1  
Tel.: +1 514 285 5500  
[jgbaril@videotron.ca](mailto:jgbaril@videotron.ca)

Antoine CHERET, MD  
Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Gustave Dron  
135, rue du Président Coty - 59208 Tourcoing  
Tél.: 33 3.20.69.46.17 – Fax : 03.20.69.46.15  
[antoine.cheret@ch-tourcoing.fr](mailto:antoine.cheret@ch-tourcoing.fr)

Eric CUA, MD  
Service des Maladies Infectieuses, Hôpital de l'Archet  
151, route de St-Antoine de Ginestière - 06202 Nice Cedex 03  
Tél.: 33 4.92.03.54.61 – Fax : 04.92.03.90.66  
[cua.e@chu-nice.fr](mailto:cua.e@chu-nice.fr)

Michel BESNIER, MD  
CISIH - Service Infectiologie, CHU Hôtel Dieu  
Place Alexis Ricordeau - 44093 Nantes Cedex 01  
Tél.: 33 2.40.08.31.12 – Fax : 02.40.08.31.81  
[michel.besnier@chu-nantes.fr](mailto:michel.besnier@chu-nantes.fr)

Willy ROZENBAUM  
Infectious and Tropical Diseases Department - Saint Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tel.: 33 1.42.19.47.18 Fax: 33 1 42 49 90 67  
[willy.rozenbaum@sls.aphp.fr](mailto:willy.rozenbaum@sls.aphp.fr)

Christian CHIDIAC, PUPH  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de la Croix Rousse  
103, Grande Rue de la Croix Rousse - 69317 Lyon Cedex 04  
Tel. : 33 4.72.07.11.07 Fax : 33 4.26.73.27.34  
[christian.chidiac@chu-lyon.fr](mailto:christian.chidiac@chu-lyon.fr)

Constance DELAUGERRE, University Lecturer - Hospital Practitioner  
Virology Laboratory, Saint Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tel.: 33 1.42.49.94.90 Fax: 33 1.42.94.92.00  
[constance.delaugerre@sls.aphp.fr](mailto:constance.delaugerre@sls.aphp.fr)

Julie TIMSIT  
Sexually Transmitted Diseases Clinic and Biological Centre  
Saint Louis Hospital, Pavillon Lallier  
42, rue Bichat - 75010 PARIS  
Tel.: 33 1.42.49.99.24 Fax: 33 1.42.49 49 99  
[julie.timsit@sls.aphp.fr](mailto:julie.timsit@sls.aphp.fr)

Michel MORIN  
Treatments Committee, COCQ-sida  
3500 rue Dorion - Montreal, QC  
Canada H2K 4B6  
[michel.morin@cocqsida.com](mailto:michel.morin@cocqsida.com)

David THOMPSON  
Action Séro-Zéro  
2075, rue Plessis - Montreal  
Canada H2L 4K1  
Tel.: +1 (514) 521-7778  
[david.thompson@muhc.mcgill.ca](mailto:david.thompson@muhc.mcgill.ca)

Joanne OTIS  
Chair of Research in Canada in Health Education  
School of Science Education- University of Quebec – Montreal  
PO Box 8888, succursale Centre-ville  
Montreal (Quebec) H3C 3P8 Canada  
Tel.: +1 (514) 987-3000, extension 7874 Fax: +1 (514) 987-6616  
[otis.joanne@uqam.ca](mailto:otis.joanne@uqam.ca)

Nathalie BAJOS  
INSERM U1018 - CESP  
82 rue du Gal Leclerc - 94276 Le Kremlin Bicêtre  
Tel.: 33 1.45.21.22.73 / 23.47  
[nathalie.bajos@inserm.fr](mailto:nathalie.bajos@inserm.fr)

France LERT  
INSERM U687 HNSM  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tel.: 33 1.77.74.74.00 Fax: 33 1.77.74.74.03  
[france.lert@inserm.fr](mailto:france.lert@inserm.fr)

Gabriel GIRARD  
Medicine, Sciences, Health and Society Research Centre  
CNRS UMR 8169 EHESS - INSERM U750  
Tel.: 33 1.49.58.36.82  
[gabriel.girard@ehess.fr](mailto:gabriel.girard@ehess.fr)

Marie SUZAN-MONTI  
INSERM U912  
23, rue Stanislas Torrents - 13006 Marseille  
Tel.: 33 4.96.10.28.78 Fax: 33 4.96.10.28.99  
[marie.suzan@inserm.fr](mailto:marie.suzan@inserm.fr)

Jean-Marie LE GALL  
AIDES MIRE  
14 rue Scandicci - 93508 Pantin  
Tel.: 33 6.79.68.60.50  
[jlegall@aides.org](mailto:jlegall@aides.org)

Marie PREAU  
GREPS/ Psychology Institute  
University Lumière of Lyon 2  
5, avenue Pierre Mendès France – 69500 Bron  
Tel.: 33 6.82.93.14.05  
[m.preau@univ-lyon2.fr](mailto:m.preau@univ-lyon2.fr)

Isabelle DURAND-ZALESKI  
URCEco Ile de France & Public Health Clinical Research  
Albert Chenevier Henri Mondor Hospital Group,  
51 avenue du maréchal de Lattre de Tassigny - 94010 Créteil France  
Tel.: +33 1 49813674 (direct)+33 1 49814035 (secretary) Fax: +33 1 49 81 36 97  
[isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr](mailto:isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr)

Julien FONSART  
Biochemistry, Saint-Louis Hospital  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 PARIS Cedex 10  
Tel.: 33 1.42.49.49.50 Fax: 33 1.42.49.92.47  
[julien.fonsart@sls.aphp.fr](mailto:julien.fonsart@sls.aphp.fr)

Gilles PEYTAVIN  
Toxicology and Pharmacokinetic Laboratory  
Bichat Claude Bernard Hospital  
46 rue Henri Huchard - 75877 Paris Cedex 18  
Tel.: 33 1 40 25 80 05 Fax: 33 1.42.63.58.25  
[gilles.peytavin@bch.aphp.fr](mailto:gilles.peytavin@bch.aphp.fr)

Jean-Pierre ABOULKER, MD  
INSERM SC10-US019  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tel.: 33 1.45.59.51.07 Fax: 33 1.46.58.72.93  
[jean-pierre.aboulker@inserm.fr](mailto:jean-pierre.aboulker@inserm.fr)

Catherine CAPITANT, MD  
INSERM SC10-US019  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tel.: 33 1.45.59.51.79 Fax: 33 1.46.58.72.93  
[catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr)

Isabelle CHARREAU, MD  
INSERM SC10-US019  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tel.: 33 1.45.59.51.59 Fax: 33 1.46.58.72.93  
[isabelle.charreau@inserm.fr](mailto:isabelle.charreau@inserm.fr)

Véronique DORE  
Inserm-ANRS  
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris  
Tel.: 33 1.53.94.60.10 - Fax: 33 1.53.94.60.02  
[veronique.dore@anrs.fr](mailto:veronique.dore@anrs.fr)

Isabelle PORTERET  
Inserm-ANRS  
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris  
Tél. : 33 1.53.94.60.09 - Fax : 33 1.53.94.60.02  
[isabelle.porteret@anrs.fr](mailto:isabelle.porteret@anrs.fr)

Marie-Christine SIMON  
Inserm-ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tel.: 33 1.53.94.60.30 - Fax: 33 1.53.94.60.02  
[marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

Lucie MARCHAND  
Inserm-ANRS  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
Tel.: 33 1.53.94.80.92 - Fax: 33 1.53.94.60.02  
[lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

Representative  
ANRS Clinical trial safety department  
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris  
[pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr)

**8<sup>th</sup> AMENDMENT - SUMMARY****ANRS IPERGAY Trial**

(Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays)

**"ON DEMAND" ANTIRETROVIRAL PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION  
IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN"**

8<sup>th</sup> amendment summary:

New version of protocol: version 7.0 on 13 January 2014 which received the approval of the Ethics Committee Ile de France IV on 30 January 2014.

Major changes:

- Extension of the initial phase
- Planning an interim analysis
- Modification of the pharmacokinetic sub-study (addition of intracellular measure - modification of the appendices K and of the participant information leaflet and consent form of the PK sub-study).
- In the composition of the Scientific Committee: addition of 4 members (A. Chéret, E. Cua, M. Besnier and replacing N. Lorente by M. Suzan-Monti):



<b>IPERGAY ANRS TRIAL SUMMARY</b>
-----------------------------------

**Complete trial title**

"On demand" antiretroviral treatment as pre-exposure prophylaxis for HIV infection in men who have sex with men.

**Abbreviated title**

ANRS IPERGAY Trial

**Sponsor**

Inserm-ANRS

**Coordinating Investigator**

Prof. Jean-Michel MOLINA, Infectious and Tropical Diseases Department, Saint-Louis Hospital, Paris

**Rationale**

While the number of new declarations of HIV-positive status has decreased overall in France, this number remains stable, or has even increased in the male homosexual group, with a parallel increase in the incidence of sexually transmitted diseases, which attests to the fact that, in these subjects, there is the persistence of at-risk sexual behaviour as regards HIV. These infections with HIV occur, despite the knowledge of new ways for HIV to be transmitted and the protection offered by condoms. New approaches to the prevention of HIV infection are, therefore, necessary in order to overcome the limits of current strategies. Among the preventative measures that may be proposed to these subjects, pre-exposure antiretroviral treatment (PrEP) deserves evaluation.

**Primary endpoint**

To evaluate a strategy for the prevention of HIV infection, including "on demand" antiretroviral pre-exposure treatment versus placebo in the community of men having sex with men, exposed to the risk of infection with HIV.

**Secondary endpoints**

- To evaluate **the evolution of sexual behaviour and potential at-risk behaviour during participation in the trial.**
- To study **the incidence of HIV according to sexual behaviour**
- To study **the factors associated with the modification of at-risk behaviour during the trial**
- To evaluate **sexual behaviour and the incidence of HIV based on whether participants think that they are receiving the active product or its placebo.**
- To evaluate **the evolution of sexual behaviour and the risk of contamination with HIV** based on whether participants receive or do not receive **intensive counselling.**
- To evaluate **the appropriation of the trial treatment programme by the participant**, his feelings regarding participation in the trial (regarding stress and satisfaction, perception of being on treatment or placebo).
- To evaluate **tolerance to the treatment**, particularly:
  - . The incidence of clinical and biological adverse events
  - . The evaluation of renal toxicity

- To evaluate **the compliance with the treatment**, using several methods:
  - . Self-questionnaires,
  - . Counting treatment units,
  - . Plasma and hair antiretroviral assays.
- To evaluate **the prophylactic effect of the treatment on contamination with HBV**
- To evaluate **the incidence of other sexually transmitted diseases**
  - . Hepatitis A and C, syphilis, chlamydia infections, gonococcus, herpes, HPV
- To evaluate **the characteristics of infection with HIV in infected subjects**
  - . Frequency of HIV resistance to antiretrovirals
  - . Level of plasma and cell viral load and CD4 lymphocytes at the time of the discovery of the infection, six months and twelve months later.
  - . Onset of clinical events related to HIV.

---

### Objectives of ancillary studies

- To study **the pharmacokinetics of FTC and TDF in plasma, total blood, PBMC, saliva and rectal samples (ancillary study proposed before randomisation – 12 volunteers)**.  
This study is aimed at measuring TDF and FTC concentrations in rectal biopsies at different times after taking a Truvada tablet, to be compared to plasma, total blood, PBMC and saliva levels.
- **To study the infectivity of ex vivo rectal cells by HIV.**
- To study **anal cytology** and in relation to HPV - 200 participants.
- To study antiretroviral concentrations in the blood and hair of patients infected with HIV (at the visit closest to infection with HIV) and to compare them to the concentrations of paired control subjects as part of a case-control study.
- To estimate **costs and, if applicable, the cost-efficacy relationship** of different studied prevention strategies.
- To explore, using a qualitative **study, the motivations, difficulties, behaviour and expectations of participants in the trial** (study on 30 subjects requiring the recruitment of at least 60 participants).
- To study the **minor variants in resistance to NRTIs in subjects infected with HIV**.
- To evaluate the **role of genetic markers on the risk of infection with HIV (HLA, CD4 polymorphism, CCR5) and on interference with the metabolisation of antiretrovirals**.
- To identify the **genomic signatures associated with protection against infection with HIV-1** by analysing the transcriptome in uninfected and infected exposed subjects.

---

### Methodology

Phase III, multi-centre, comparative, double-blind, randomised study on 2 parallel groups receiving, "on demand", either antiretroviral treatment with Truvada<sup>®</sup>, or the placebo for Truvada<sup>®</sup>, associated

with overall prevention (individual support, counselling, HIV and STD screening, condoms, HBV and HAV vaccines and **post-exposure treatment of HIV infections**).

### Implementation of the trial

For practical and budget reasons, the trial will take place in **two phases** in order to ensure the general feasibility of the study:

- a first enrolment phase for at least 300 volunteers
- a second phase of 1600 additional volunteers

The first phase of the trial will ensure the possibility for recruitment in France in the context of PrEP, and to validate the tools put into place as part of the trial to enrol and follow volunteers.

If recruitment is satisfactory, and there is good retention of participants in the trial, other sites will be progressively opened. The success of this first phase will also allow for the financing of the trial to be reassessed and for additional contributions to be solicited.

It is also probable that other countries will be involved in the trial in order to more rapidly reach the level of recruitment called for.

A single interim analysis is planned when half of the total number of endpoints needed for final analysis are reached, namely  $n = 32$  HIV contaminations.

---

### Number of subjects

300 in the 1<sup>st</sup> phase and, if enrolment in the trial is deemed satisfactory, the number of volunteers may be brought up to a total of 1900 participants (950 per group).

---

### Population:

This trial is aimed at adult males who have sex with males and who are HIV-negative, but who are exposed by their sexual relations to the risk of HIV infection.

#### Inclusion criteria:

- Age  $\geq 18$  years old
- Male (or transgender) having sex with men
- Not infected with HIV-1 or HIV-2
- Elevated risk of contamination with HIV: anal sexual relations with at least 2 different sexual partners in the past 6 months without the systematic use of a condom
- Satisfactory kidney function with a clearance of more than 60 mL/min (Cockcroft formula)
- ALT  $< 2.5$  ULN,
- Neutrophil granulocytes  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , haemoglobin  $\geq 10$  g/dl, platelets  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$
- Negative HBs antigen and negative HCV serology (or negative HCV PCR if positive serology)
- Agrees to be contacted personally, if possible by telephone, SMS or e-mail
- Agrees to the constraints imposed by the trial (visits every 2 months)
- Subject enrolled in or a beneficiary of a Social Security programme (State Medical Aid or AME is not a Social Security programme).
- Signature of the informed consent form.

#### Non-inclusion criteria:

- Subject in a stable and exclusive relationship with a person
- Systematic use of a condom during sexual relations
- Expected to go abroad for more than 3 consecutive months or move expected to a city where the study is not being conducted.
- Presence of significant glycosuria or proteinuria  $> 1+$  in the urine dipstick, in the absence of infection.

- Presence of significant haematuria or leukocyturia > 2+ in the urine dipstick, in the absence of infection.
- History of chronic kidney disease, osteoporosis, osteopaenia
- History of pathological bone fracture not related to trauma
- Treatment with Interferon, Interleukin, corticosteroids or antiretrovirals
- Treatment that could inhibit or compete with the tubular secretion of antiretrovirals
- Treatment undergoing investigation
- Intravenous toxicomania
- Subject who is receiving or going to receive a potentially nephrotoxic treatment (systemic administration of long-term anti-inflammatory medication)
- Gastro-intestinal disease (or chronic nausea or vomiting) disrupting the absorption of treatments
- Positive HBs antigen
- Positive HCV serology with positive HCV PCR
- Life-threatening disease (lymphoma) or other serious disease (cardiovascular, renal, pulmonary, unstable diabetes) that could require treatment that could disrupt adherence to the treatment
- Subject potentially non-compliant

---

## Intervention

### Trial treatments:

- 2 tablets of Truvada<sup>®</sup> or placebo within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before sexual relations)

- then 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including the last sexual intercourse,

- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

For example, for relations on Friday and Saturday night, start the treatment (2 tablets) on Friday night no later than 2 hours before first sexual relations (or even on Friday afternoon if the relations are planned), continue the treatment (1 tablet) Saturday night and Sunday night, and take the last tablet Monday night.

The tablets will be taken every 24 hours, with 2 hours of leeway before or after the scheduled time.

## Counselling

The subjects in the 2 groups will benefit from counselling according to the RESPECT (41) model at the D0 visit and at the time of every visit during the trial. This support programme (counselling) will include the distribution of condoms and gels free of charge. Additionally, intensive counselling will be regularly offered to all trial participants who would like it.

---

## Follow-up and Evaluations

Subjects will be seen at least one month after the trial enrolment visit, then 1 month later and every 2 months for a medical visit with the evaluation of tolerance to the treatment, STD screening and counselling up to the end of the trial.

**Regularly during the trial and randomly outside of the scheduled visits, in the interval between 15 days after a protocol visit and 15 days before the following visit, contact will be made with each study subject** by telephone (call, text message) or e-mail, in order to promote adherence to the protocol, ensure comprehension of the study, verify tolerance to the treatment and its supply, look for potential signs of primary infection with HIV, provide a reminder of the date, place and time of the next appointment, and also, in order to ensure the proper compliance with the

treatment as regards sexual relations and in order to incite the volunteer to complete the "Compliance" form of the behaviour questionnaire on the trial website.

---

### **Access to treatment at the end of the trial**

At the end of the trial, if the results are favourable and show a benefit for the therapeutic intervention, another open-label roll-over study will be offered to volunteers who would like to be supplied with Truvada® for a period of at least one year. This open-label study will allow for the evaluation of the incidence of HIV infection, tolerance to treatment and potential modifications in sexual relations with the concomitant transition to the "open-label" administration of Truvada®, which has been shown to be effective during the trial.

---

### **Trial schedule:**

- Initial phase:

Start of the initial phase: end of January 2012

Expected number of inclusions in the initial phase: at least 300 participants

Duration of the enrolment phase: 36 months (until the end of January 2015)

Duration of participant follow-up: at least one year

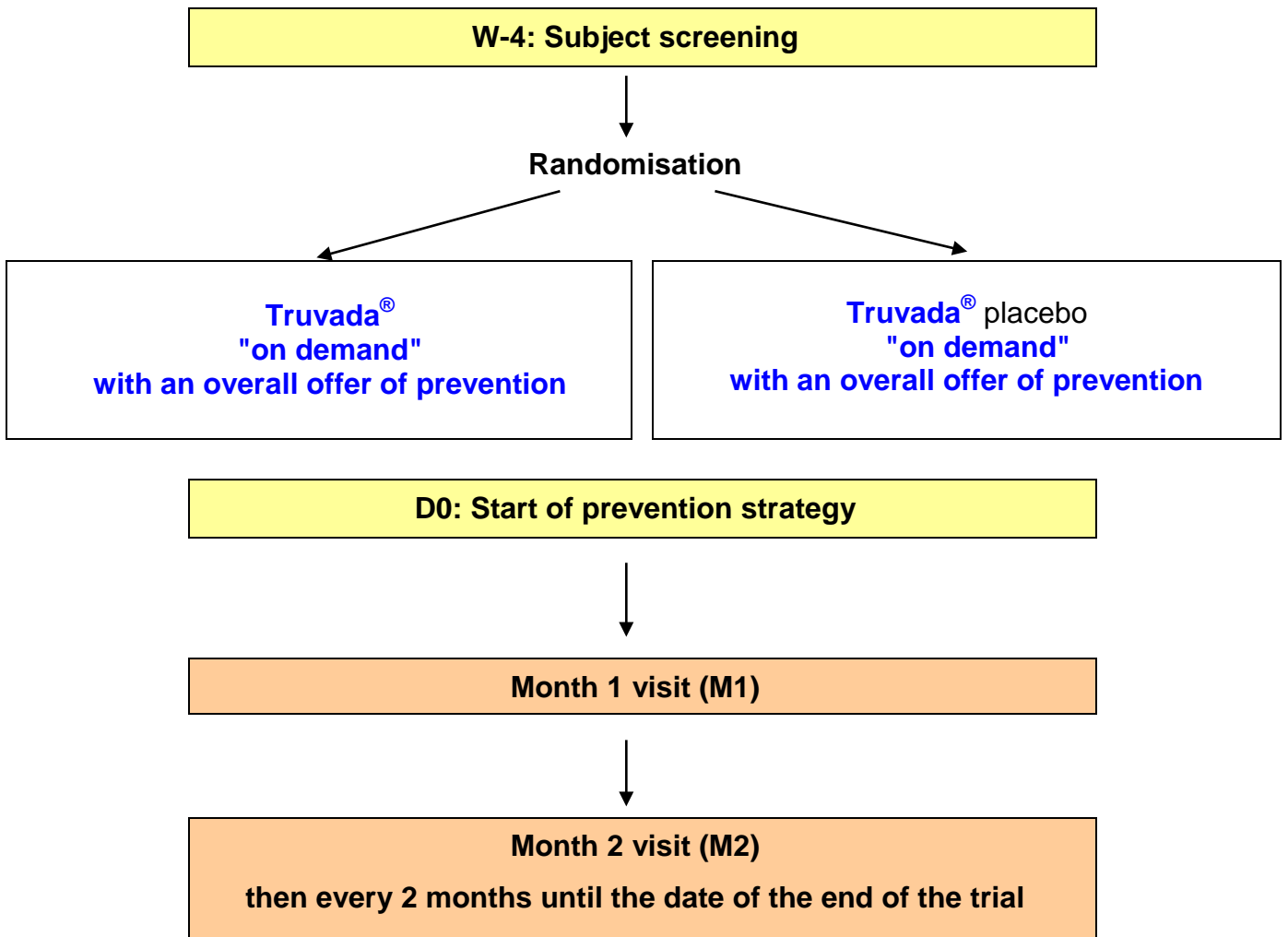
Projected end date of the initial phase: end of January 2016

- Extension phase:

If successful initial phase, the trial will extend.

Volunteer participation duration: subject participation duration will be variable. Follow-up as part of the trial will start 4 weeks before enrolment with the pre-enrolment visit and follow-up on treatment will continue until the number of events necessary to analyse the trial have been met, without exceeding 4 years in any case. Based on the hypothesis of the incidence of HIV infection in the trial, the participant follow-up duration may be between 1 and 3 years as part of the final phase.

**IPERGAY ANRS TRIAL DESIGN**



## FOLLOW-UP SCHEDULE FOR PARTICIPANTS IN THE ANRS IPERGAY TRIAL

VISITS <sup>1</sup>	Pre-enrolment W-4	Randomisation	D0	M1	M2	Visits every 2 months M4, 6, 8, etc. <sup>2</sup>	Annual visits M12, 24, 36	Visit if HIV infection	
Consent	X								
Eligibility criteria	X								
Detailed behaviour questionnaire				X				X	
Short behaviour questionnaire					X	X	X		
Medical events, treatments	X			X	X	X	X		X
Clinical exam	X			X	X	X	X		X
Counselling and condoms	X			X	X	X	X		X
Compliance (Questionnaire, tablet counting)					X	X	X		
Hair sample assay (every 4 months) <sup>2</sup>							X <sup>2</sup>	X	X
Dispensing the treatment				X	X	X	X	X	
CBC, platelets	X			X				X	
Creatinine, ALT	X			X	X	X	X	X	
Urine dipstick (prot, glyco, blood, leuko)	X					X	X	X	
STD screening and treatment	X			X	X	X	X	X	X
HBV Serology (HBs Ag, HBs Abs, HBc Abs), HCV Serology (+HCV PCR if serology positive)	X							X <sup>3</sup>	
HAV serology				X					
Syphilis serology (every 6 months) <sup>2</sup>				X				X	
HIV serology	X			X	X	X	X	X	X
plasma HIV RNA <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>			X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X
Genotype								X	
CD4 T Lymphocytes								X	
Stored Serum (1 dry 7-mL tube)			X	X	X	X	X	X	
Stored Plasma (one 7-mL EDTA tube)			X	X	X	X	X	X	
Whole blood (genetic markers study - HIV cell viral load) (one 7-mL EDTA tube)			X					X	
Whole blood (transcriptome) (3 mL in a Tempus tube)			X					X	
Socio-behavioural study (recruitment of 60 subjects)			X			X (M6 & M18)			
Pharmacokinetic study (12 subjects) <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>								
<b>Blood volume (mL)</b>	<b>18</b>		<b>45</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>22 / 27<sup>2</sup></b>	<b>37</b>	<b>44</b>	

<sup>1</sup> The duration of participation in the trial is variable (maximum of 4 years), follow-up will be continued according to the same calendar until the end of the trial

<sup>2</sup> Hair samples (at least 2 cm) are performed at M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36 – Syphilis serology is performed at M6, M12, M18, M24, M30, M36.

<sup>3</sup> HBV serology for subjects without anti-HBs Abs at W-4. If a subject is vaccinated against HBV during the trial, perform a control with anti-HB Abs assays

<sup>4</sup> a) If there are doubts concerning a primary infection b) In the event of HIV infection confirmed with serology, a measurement of plasma HIV RNA is performed on the same sample as for the serology and the sample from the previous visit.

<sup>5</sup> Additional 113 mL sample of blood in an EDTA tube and CPT. This study will be performed after pre-enrolment and before randomisation.

<b>FOLLOW-UP SCHEDULE FOR PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV*</b>
---

\* Including participants whose infection was diagnosed at pre-enrolment and between pre-enrolment and randomization

VISITS	Visit at the time of the HIV- positive diagnosis <sup>1</sup> : V1	V2: 6 months after V1	V3: 12 months after V1
Medical events, treatments taken	X	X	X
Clinical exam	X	X	X
Counselling and condoms	X	X	X
Recovery of bottles, tablet counting	X		
Hair sample assay (at least 2 cm)	X <sup>2</sup>		
Creatinine, ALT		X	X
STD screening and treatment	X	X	X
Syphilis serology		X	X
HIV serology	X		
Plasma HIV RNA	X	X	X
Genotype	X		
CD4 T Lymphocytes	X	X	X
Stored Serum (1 dry 7-mL tube)	X	X	X
Stored Plasma (one 7-mL EDTA tube)	X	X	X
Whole blood (HIV cell viral load) (one 7-mL EDTA tube)	X	X	X
Whole blood (transcriptome) (3 mL in a Tempus tube)	X		
Blood volume (mL)	41	38	38

<sup>1</sup> Upon receipt of the results of a positive HIV serology test, the participant is contacted for a visit as soon as possible; the trial treatment is stopped

<sup>2</sup> The hair sample is not performed if it was performed during the previous visit



## **1. TRIAL JUSTIFICATION**

In its publication on monitoring HIV infections in France in 2008, the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) estimated approximately 6940 (CI 95%: 6200-7690) new cases of contamination with HIV in France (1). These data are based on the results of a biological test, developed by the national HIV reference centre, which allowed for recent infections dating less than 6 months to be distinguished from new infections with HIV. This number of new contaminations is to be balanced against the number of AIDS declarations during the same period, which was not more than approximately 1550 cases per year in 2008. Therefore, this is an evidence of the insufficiency of current preventative measures for HIV infection in France and of the need to reinforce this prevention. Moreover, whereas this number of new declarations of infections with HIV has decreased overall in France since 2003 in all at-risk groups, it remains stable, or has even increased in the group of male homosexuals, which alone represents 48% of all new contaminations in 2008, or approximately 3320 cases (CI 95%: 2830-3810). This high number of new contaminations with HIV in male homosexuals is related to a parallel increase in sexually transmitted diseases (STD: infections with chlamydia, syphilis), which attests to the fact that, in these subjects, there is a persistence of at-risk sexual behaviour as regards HIV and suggests that, indeed, the number of new HIV contaminations is on the rise. The most recent InVS data confirm these trends with an increase in the number of people who have discovered that they are HIV-positive in 2009, as compared to 2008, in male homosexuals ( $p=0.01$ ). This represents 2500 cases of infection with HIV in male homosexuals (2). These male homosexuals for whom HIV was discovered in 2009 are essentially French in nationality (90%). Nearly one-third of these new contaminations were discovered following a risk that was taken, and the majority is reported in Ile de France and in the French departments in America. The proportion of people under 25 years old has increased (11%), and 38% of people were contaminated by an occasional partner, 26% by an anonymous partner and only 20% by a stable partner (16%: not reported) (2). Therefore, preventative actions need to be continued in this population in which the incidence is estimated at 1% per year, or 200 times the incidence of the heterosexual population (with an estimated 329000 male homosexuals 18 to 69 years old in France). This incidence rate of new contaminations is even estimated at 7.5% (CI 95%: 4.5-10.5%) in homosexuals who frequent Parisian gay social establishments, in the Prevagay survey conducted in 2009 in Paris (3). In this survey, the prevalence of infection with HIV was estimated at 17.7%, and 20% of people infected with HIV did not know they were HIV-positive. Therefore, this incidence of new HIV contaminations in homosexuals in France is worrisome, and shows that preventative actions and specific and new screening methods need to be undertaken in an urgent manner. In fact, this incidence of new contaminations is close to and perhaps higher than that in countries strongly endemic for HIV in sub-Saharan Africa.

The situation is fairly similar in Quebec, where the prevalence of HIV infection has been on the rise between 1997 and 2002, primarily in male homosexuals (4-6). However, the data from the OMEGA cohort have found the figures to be slightly lower than in France, with an incidence of less than 1% (5-6). The last available report (7) in 2009 showed 307 new diagnoses of HIV infections in Quebec (out of 616 infections reported in 2009) and male homosexuals represented 77.7% of new diagnoses, or approximately 200 cases. Furthermore, approximately 15% of male homosexuals infected with HIV ignore the fact that they are HIV-positive, in view of the fact that 13.5% of homosexuals in Quebec are infected with HIV.

New approaches to the prevention of HIV infection are, therefore, necessary in order to consider the limits of current strategies. Among the preventative measures that could be proposed to these people, pre-exposure antiretroviral treatment (PrEP) may find its place (8). In fact, in view of the current failure of vaccination strategies and microbicides, this type of strategy, coupled with other preventative measures (use of condoms, modification of sexual behaviour) would possibly allow for a reduction in the sexual transmission of HIV, such as that performed as part of the maternal-foetal transmission of HIV infection. Several studies are currently underway around the world in order to evaluate this pre-exposure strategy in treating at-risk populations, but few studies concern homosexuals and no studies

are currently being conducted in France or Quebec, even though these two rich countries would a priori be the most likely to implement this type of preventative strategy, if effective.

The first PrEP trial was started in 2004 in 936 women in Ghana, Cameroon and Nigeria and was financed by the Bill and Melinda Gates Foundation and coordinated by FHI (Family Health International) (9). It was a study to evaluate continuous treatment with tenofovir, as compared to placebo. This study allowed the good tolerance of the treatment to be evaluated. No notable clinical or biological side effects were reported during this study, and there was no increase in at-risk behaviour. Only two contaminations have been observed in the tenofovir group, versus 6 in the placebo group, but the number of contaminations was too low to be able to make any formal conclusions regarding the efficacy of this strategy, even if it is probable. Interestingly, no change in sexual behaviour was observed during this study, rather, with a decrease in the number of sexual partners and unprotected relations (10).

More recently, the results of the CAPRISA 004 study were reported, evaluating the efficacy and safety of a tenofovir 1% vaginal gel in preventing HIV infection in South Africa (11). This randomised, double-blind, placebo-controlled study in 889 women, 18 to 40 years old, demonstrated the efficacy of this HIV infection pre-exposure prophylactic strategy for the first time. In fact, the use of the tenofovir gel, applied in the 12 hours before sexual relations, with a second dose applied in the 12 hours after relations, allowed for a 39% reduction (confidence interval of 95%: 6–60%) of the incidence of HIV infection in the tenofovir group, as compared to the placebo group (5.6% vs. 9.1%). This decrease in the incidence of HIV infection was also accompanied by a decrease in the incidence of HSV-2 infection by 51%. The efficacy of the tenofovir gel would have been even better if the compliance had been higher. Finally, during this study, a decrease in the number of sexual relations was observed and there was an increase in the use of condoms in the two arms.

During the last AIDS conference in Vienna, the results of a study sponsored by the United States CDC were also reported, which included 400 male homosexuals (12). This randomised, placebo-controlled study was, in particular, aimed at evaluating the safety of pre-exposure prophylactic treatment with tenofovir 300 mg/day (one tablet per day). During the two years of this study, the clinical and biological safety of tenofovir was shown to be identical to that for placebo, particularly with regard to elevated creatinine or transaminase levels and hypophosphoraemia. This randomised placebo-controlled study did not have the necessary power to evaluate the efficacy of this strategy, but it is interesting to observe that, during the double-blind phase, there were 3 seroconversions for HIV in this study, which were observed in the placebo group, but none in the tenofovir group. Four seroconversions were also observed before the study randomisation phase. Nor was an observation made in this study of an increase in unprotected sexual relations. Therefore, these results are encouraging as regards the safety of PrEP with regard to its probable efficacy.

Finally, the results of the iPrEx study confirmed the proof of concept of the efficacy of PrEP in preventing HIV infection (13). This study, sponsored by NIAID (iPrEx), the Bill and Melinda Gates Foundation and the University of California, recruited 2499 homosexuals in the United States, Brazil, Ecuador, Peru, South Africa and Thailand in order to evaluate the efficacy of a strategy utilising Truvada<sup>®</sup> versus placebo as continuous oral treatment. The results of this study, after a median follow-up of 1.2 years, showed a reduction in the incidence of HIV infection by 44% (CI 95%: 15-63) in the Truvada<sup>®</sup> arm, as compared to in the placebo arm. The efficacy of the strategy seemed directly related to the adherence to the treatment; in fact, it was higher (73%) in volunteers for whom compliance was more than 90%, and only 9% of 34 infected subjects had TDF or FTC that was detectable in the blood (13). The safety of the treatment was reassuring with a low and identical frequency in the two arms in terms of serious events, and only one more elevated frequency of nausea and unexplained weight loss in the Truvada<sup>®</sup> arm. However, there was a higher tendency towards elevated creatinine (2% vs. 1%) in the Truvada<sup>®</sup> arm ( $p=0.08$ ). Moreover, an increase in the use of condoms and a reduced number of partners was observed during the study.

These results, for which the efficacy was not as good as expected (the authors hoped to demonstrate an efficacy of at least 30%) still gave rise to a certain number of questions due to the population that participated in the trial (especially in South America, subjects were very young, many were paid for

sex and consumed significant amounts of alcohol), in which there was two cases of HIV resistance to FTC in two volunteers who were already infected at the time of enrolment in the Truvada<sup>®</sup> arm, and due to the uncertainty regarding the long-term safety of this strategy and its cost-effectiveness(14). A roll-over study is currently underway in order to evaluate the same open-label strategy in iPrEx participants (iPrEx-OLE) in order to monitor the efficacy and safety over a longer term, as well as the impact of taking Truvada<sup>®</sup> as an open-label treatment on sexual behaviour, after demonstrating its efficacy as part of the trial.

Finally, at the recent IAS conference in Rome (July 17-21) two other Prep studies were presented confirming in stable serodiscordant couples and heterosexual men and women the safety and efficacy of a continuous pre-exposure regimen using either tenofovir or the combination of tenofovir and emtricitabine, with levels of protection up to 73% (43-44).

For the moment, the results of these trials have been considered still insufficient by the European Healthcare Authorities in order to make this prophylactic treatment available. Research continues in this field, stimulated by these first encouraging results.

In fact, there are several other studies underway throughout the world at the moment to evaluate the efficacy of this antiretroviral-based PrEP strategy in preventing infection with HIV in human subjects. These PrEP trials are aimed at couples with different HIV-statuses, women at a high-risk or intravenous drug users. In all cases the strategies are evaluated based on continuous oral antiretroviral treatment in combination with tenofovir or tenofovir and FTC versus placebo. In certain trials, a tenofovir-based microbial gel is also being evaluated as compared to the daily pill (VOICE trial).

However, unexpectedly, the FEM-PrEP trial, which evaluated oral prophylaxis with Truvada<sup>®</sup> (1 tablet/day) versus placebo in 1951 women in Africa (Kenya, Tanzania, South Africa) was interrupted prematurely on 18 April 2011 following the recommendations of the trial's independent committee, which considered, in view of a number of contaminations with HIV that were identical in each of the two arms, that it was unlikely that the trial could demonstrate the benefit of prophylaxis with Truvada. These first negative results of a Prep trial with antiretrovirals thereby justify prudence in the generalisation of this strategy (15).

In fact, regardless of the final results of these studies, it is not very likely that a PrEP continuous treatment strategy will be used in practice, considering the constraints of permanent antiretroviral treatment, its potential adverse effects and its cost.

In reality, it seems more pertinent to evaluate a PrEP "on demand" strategy, in sync with sexual exposure, since this is the manner in which PrEP will probably be taken by subjects if it should become available. Furthermore, this type of strategy is proposed in order to prevent malaria, wherein the prophylactic treatment is only administered during the period in which the person is probably exposed to the risk of infection, all while recommending mosquito bite prevention or anti-mosquito creams. Even though it is possible for an "on demand" prophylactic treatment to be intrinsically less effective than continuous prophylactic treatment, adherence to and tolerance of this type of strategy may be better with a more attractive benefit-risk and cost-efficacy ratio.

In addition, the data obtained in animals is in favour of the efficacy of this type of intermittent PrEP strategy. In fact, continuous or intermittent antiretroviral treatment animal models have demonstrated the efficacy of this type of strategy in preventing HIV transmission after repeated rectal inoculation. In this model (16), the macaques receiving oral or subcutaneous treatment combining tenofovir and emtricitabine had a reduced risk of infection with HIV as compared to untreated macaques. The same team evaluated, still in animal models, new intermittent oral pre-exposure treatment strategies with Truvada<sup>®</sup> (17). Recent data on these trials has shown that, with intermittent treatments administered 1 to 3 days before and 2 hours after rectal inoculations, effective protection for animals was obtained, which was at least as good as with continuous treatment (17). Moreover, animals contaminated despite this prophylactic treatment were infected in a delayed manner, with low viraemia peaks as compared to animals that had not received any treatment, and which did not present with antiretroviral resistance mutations. Finally, these same authors showed very good efficacy with the strategy associating a double dose of Truvada<sup>®</sup> two hours before inoculation with another dose administered

24 hours after viral inoculation, only one of 6 infected animals having been contaminated (this animal had TDF and FTC concentrations that were lower than others, leading to the suspicion of a lesser degree of product absorption). In these studies, it was also observed, after taking a single tablet of Truvada<sup>®</sup>, that there was a very rapid (2 hours) detection of TDF and FTC in the plasma at the intracellular level (PMBC), and diffusion in the rectal secretions that was very satisfactory 2 hours after the administration of the treatment for FTC and after 24 hours for TDF (17). In rectal biopsies, TDF-DP is detectable 2 hours after it is taken, but it reaches elevated concentrations after 24 and 48 hours, until 7 days later. However, no correlation has been observed between TDF and TDF-DP concentrations (blood or tissue) and protection against infection; the dATP/TDF-DP ratio seems to play a more significant role (18). It also seems that the administration of one dose of Truvada<sup>®</sup> during post-exposure is essential to protecting animals.

Additionally, intermittent PrEP trials are currently being conducted in the United States and a first feasibility study on 150 couples with different HIV statuses is about to start in Uganda, under the aegis of the International AIDS Vaccine Initiative. This study is not powered to show efficacy of the intermittent strategy, but will provide information regarding safety, acceptability and adherence to this type of intermittent PrEP strategy (two tablets of Truvada<sup>®</sup> per week and after sexual relations).

Two other intermittent PrEP trials have also been started:

- HPTN 066: Intensive pharmacological study to measure TDF/FTC concentrations in sexual secretions and ano-genital tissue (60 participants in the US)
- HPTN 067: Evaluation of the acceptability and adherence to the PrEP regimens at fixed intervals based on a cohort of approximately 360 people in Africa and Thailand.

These intermittent PrEP trials are not efficacy trials, but rather preliminary studies to conduct a phase III trial.

Therefore, it seems desirable to implement in France and Quebec a study aimed at demonstrating that an "on demand" pre-exposure antiretroviral treatment can help reduce the risk of the transmission of HIV in the male homosexual community exposed to a high risk of HIV contamination. The implementation of this study will also allow for the design and launch of the logistics necessary to perform this type of prevention, if this PrEP strategy or other strategies developed later prove to be effective. This study will be conducted in two phases in order to assess recruitment possibilities, with a first phase enrolling approximately 300 volunteers (200 in France and 100 in Montreal) and a second phase enrolling 1600 additional volunteers.

The trial's independent committee will be in charge of making recommendations to the Scientific Committee and ANRS regarding the pertinence of continuing the study, based on the data that will be available during the trial and at the end of other PrEP trials.

### **Proposed therapeutic strategy**

Therefore, it appears reasonable to evaluate taking "on demand" antiretroviral treatment based on the time of the at-risk relation. The efficacy of this strategy will be evaluated as part of a double-blind randomised clinical trial comparing an "on demand" antiretroviral treatment to placebo. The total duration of this trial will be determined based on the cumulative number of events (contaminations) sufficient for a reliable statistical analysis. The size of the sample was calculated so as to predict a follow-up duration, varying for each participant from 1 to 3 years, based on the date of recruitment in the trial.

In most PrEP trials currently underway, Truvada<sup>®</sup> taken orally (association of tenofovir and emtricitabine) is evaluated as compared to a placebo. The advantage of such a strategy is that a lot of data are available on the safety of this treatment in a large population of HIV-negative subjects. In subjects infected with HIV, this treatment is well-tolerated, with a risk of long-term renal toxicity that is particularly limited if envisioned as an "on demand" treatment. Tenofovir and emtricitabine are, moreover, molecules with few drug interactions. Finally, animal models have validated this type of therapeutic strategy in macaques (16-18). Therefore, it appears reasonable to maintain "on demand"

Truvada<sup>®</sup> as part of the therapeutic regimen, which is also a tablet that is relatively easy to absorb for subjects and thereby facilitates the compliance with this strategy. The data available in continuous PrEP trials with tenofovir are reassuring in this regard (9, 12, 13).

The choice of these molecules also rests on their long intra-cellular half-life, the FTC-TP and tenofovir-DF, all having an intra-cellular half-life of 40 to 180 hours, respectively, in men, which suggests the possibility of prolonged activity when the treatment is administered at the time of at-risk relations (19-21). Additionally, as was demonstrated in animal models (see above), elevated concentrations of FTC-TP and TDF-DP are observed in PBMC in the circulating blood, in 1 to 4 hours following oral administration in human subjects. Recent data also confirm the good diffusion in the rectal and vaginal tissue of FTC and TDF after a single dose of Truvada<sup>®</sup>, but the concentrations of FTC-DP that persist for a long time (10 days) in PBMC are only detectable for approximately 2 days in the rectal and vaginal tissue. For TDF-DP, elevated concentrations persist for 14 days in all tissue (22).

This study, after a single dose of Truvada<sup>®</sup> has also shown detectable plasma concentrations of TDF and FTC 14 days after taking a tablet, which could allow for these assays to be used as a measurement of compliance. Furthermore, data from another study presented by the CDC showed that, in a PrEP trial, the benefit of the hair assay for TDF, for which the acceptability is good (88%) and the sensitivity is sufficient (46/47 subjects had detectable concentrations, which were, moreover, clearly correlated to counting tablets and plasma levels (23, 24)). These assays will also ensure that subjects in the placebo group do not receive TDF or FTC outside of the study.

A pharmacological sub-study will also be proposed to 12 subjects in order to measure concentrations of TDF and FTC in the blood, saliva and rectal tissue (rectal biopsies) in the 24 hours after taking two Truvada<sup>®</sup> tablets. Volunteer subjects for this study will be asked at different times after taking the two Truvada<sup>®</sup> tablets (0, 30 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h) to have blood, saliva and rectal biopsies collected. Each subject will have 2 sets of rectal biopsies: 1 set (6 biopsies) before taking the drug and 1 set (8 biopsies) at a time point after taking the 2 two Truvada<sup>®</sup> tablets. The measurement of FTC and TDF concentrations in the biopsies will be completed by an ex vivo infectivity study of rectal biopsies with HIV in order to define to what extent the measured concentrations may be capable of blocking the HIV infection.

In addition, tenofovir and emtricitabine both have excellent antiviral activity on the hepatitis B virus (HBV) and are used in treating chronic hepatitis B (25). HBV is transmitted according to the same methods as HIV and also represents a frequent infection in homosexual males; the trial will offer the opportunity to study the potential reduction in the incidence of HBV in participants randomised in the Truvada group. This efficacy study of PreP on HBV will also be one of the secondary endpoints of the trial, which will be analysed for all participants taking in account HBV vaccination that will be offered to them systematically.

However, the question remains as to whether HIV prophylaxis could rely on an antiretroviral treatment that is potentially stronger, in order to improve its efficacy even more without decreasing its safety or constraints. With nevirapine the experience has been greater in terms of its prophylactic use for maternal-foetal transmission in pregnant women. Its half-life, which is close to 60 hours after a single dose of nevirapine (25-30 hours in the case of daily administrations) and which will allow elevated plasma levels to be reached (400-500 times the CI50 of the virus) is, in this regard, an asset (26-29). A phase II study evaluating the use of nevirapine as pre-exposure treatment in 33 high-risk subjects has not shown evidence of a tolerability problem, even with repeated administration (1 to 2 times per week or 1 day out of 2 over 12 weeks) (26). In particular, no elevated levels of transaminase have been observed in the group receiving 1 dose per week (n=12), including in a subject infected with HCV with transaminase levels of 5 N at the time of enrolment in the study. The risk of such a strategy in the event of failure is, however, exposing subjects to a virus presenting with resistance mutations to both emtricitabine (M184V mutation) and non-nucleoside analogues. On the other hand, the risk of the emergence of the K65R mutation appears low if one refers to the GILEAD 934 trial on Truvada and efavirenz versus Combivir and efavirenz (30). However, efavirenz does not appear to be a

molecule that can be used in prophylaxis due to its neurosensorial adverse effects that are very common at the start of treatment. Moreover, the safety of nevirapine is not optimal and hypersensitivity reactions or toxic hepatitis are feared, as sometimes observed in subjects infected with HIV, particularly when CD4 levels are high, which is the case in our subject population. For these reasons, we did not select nevirapine as part of the therapeutic strategy.

Other molecules may be associated with Truvada<sup>®</sup>. Raltegravir or atazanavir may seem interesting, but the number of tablets becomes greater, experience as part of prophylaxis is limited and, above all, their short half-life represents a theoretical obstacle to their discontinuous use. Recent data shows the good efficacy of maraviroc as a gel in preventing viral infections vaginally in monkeys (31), and maraviroc diffused very well in humans at the rectal and vaginal levels with concentrations that are 10 times higher than in the blood (32). However, there again, due to the short half-life requiring two daily administrations, possible infection with the tropism X4 virus, and safety that is still not completely known over the long-term, it does not seem like a good idea to combine maraviroc and Truvada<sup>®</sup> in our study.

The Quad treatment taken as a single dose, developed by Gilead and in combination with TDF, FTC, elvitegravir and a new booster may be interesting, but there again, the safety data are too limited to envision this prophylactic strategy in uninfected subjects.

Theoretically, there are several ways of administering "on demand" or intermittent PrEP, and relatively few elements are currently available to make a choice.

In the IAVI study in Uganda, intermittent PrEP is used to evaluate treatment with Truvada<sup>®</sup> with one tablet twice a week and after sexual relations.

Intermittent PrEP animal models are very useful in order to try to configure an intermittent PrEP regimen in human subjects. Moreover, TDF and FTC pharmacokinetic data allow for intermittent prophylaxis to be envisioned, in view of their long-term intracellular half-life of 40 to 180 hours, respectively, for emtricitabine and tenofovir in human subjects (19-21). The plasma half-lives are generally 10 h long for emtricitabine and 17 h for tenofovir with the excellent diffusion of these molecules in all compartments. Moreover, peak plasma concentrations are obtained 1 to 3 hours after the administration of one tablet, with a probable concomitant intracellular peak concentration. The first pharmacokinetic study data as part of the intermittent PrEP trials also confirm the rapid diffusion of these molecules and their phosphorylated derivatives in the tissue, particularly in the rectal and vaginal tissue, making attractive molecules for this PrEP strategy. However, in the absence of a clear correlation between the intracellular concentrations of these molecules and their efficacy in preventing contamination with HIV, there is a zone of uncertainty in terms of the best regimen to be used. Moreover, the proposed regimen must be sufficiently simple and practical so that it can be adopted and applied by the largest number of subjects.

Therefore, in this trial, we have chosen a pragmatic and easy-to-follow prophylactic regimen for subjects for whom the risk of HIV infection is intermittent.

It appears necessary to start prophylaxis before exposure to risks, to continue it inasmuch as the subject is exposed, and to take the last dose after the last sexual relation.

In this study, we considered that subjects did not need prophylaxis except based on their sexual activity.

Recent epidemiological studies in Thailand in homosexual males contain several elements that allow for the justification of the evaluation of such "on demand" treatment strategies. In fact, in this population of homosexual males, sexual activity was concentrated over 1 or 2 days per week (70%), more often on Saturday and Sunday. In more than 70% of cases, this sexual activity was also planned, which allowed for the validation of a pre-exposure treatment administered a few hours before sexual relations (33, 34).

Similar data are available in France, based on which the survey conducted by AIDES in 2009 was performed, on a sample of 462 HIV-negative people. More than half of people plan their sexual

relations several hours in advance, which is most often on Saturday and Sunday. Similarly, more than 40% of people interviewed were interested in participation in such a study.

After taking all of this into consideration, we have proposed the following regimen for "on demand" PrEP:

- 2 tablets of Truvada<sup>®</sup> or placebo within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before sexual relations)
- then 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including after the last sexual intercourse,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

**These last two doses of Truvada taken after sexual relations are crucial and participants will be reminded of its importance.**

For example, for relations on Friday and Saturday night, start the treatment (2 tablets) on Friday night no later than 2 hours before first sexual relations (or even on Friday afternoon if the relations are planned), continue the treatment (1 tablet) Saturday night and Sunday night, and take the last tablet Monday night.

The tablets will be taken every 24 hours, with 2 hours of leeway before or after the scheduled time.

With regard to the following periods of sexual activity, the regimen will be resumed and a double dose will need to be taken before first sexual relations, unless the last dose of Truvada<sup>®</sup> was **less than one week prior**, in which case a single dose will be sufficient.

This loading dose is justified by the results obtained in animals. This is a usual strategy in infectious diseases when it is desirable to reach effective concentrations of a drug as quickly as possible. This was verified with FTC (20). A pilot study performed by Gilead (Study 901) evaluated a double dose of tenofovir as part of the phase II escalating-dose trial on 8 subjects who each received 27 days of TDF at a dose of 600 mg/day with good tolerance (35). A double dose of Truvada<sup>®</sup> has also been used in the ANRS TEmAA prophylaxis trial for maternal-foetal transmission of HIV with good tolerance after a single administration (36), as well as in another clinical trial (Tenoplus), in which 10 subjects in failure received, for 4 weeks, a double dose of TDF with correct tolerance, with one subject, despite this, developing Fanconi syndrome after two weeks of treatment, but 4 patients had good virologic response at 4 weeks and continued the double-dose treatment with good tolerance for 24 total weeks (37).

**Attentive safety follow-up** must thereby be performed during this trial, and volunteer subjects must, of course, be informed of the data available in this trial and outside of this trial, particularly if new information regarding the safety of the strategy becomes available. The trial independent committee will oversee everything, particularly participant safety.

### **Justification of the placebo**

This is an essential point of discussion in the project.

In fact, the current protocol is based on the concept of the efficacy of continuous PrEP with Truvada<sup>®</sup> provided in the iPrEx trial, but is considering that this result will not lead to the provision of Truvada<sup>®</sup> as prophylactic treatment, since other potentially more effective prophylactic treatments have not been validated and, in particular, intermittent PrEP regimens. Moreover, the results of iPrEx are not very easily extrapolated to a European/Canadian population that is well-informed and with easy access to post-exposure prophylaxis regimens in particular. .

In fact, the efficacy of Truvada<sup>®</sup> provided every day as part of the iPrEx trial has been shown to be lower than investigator predictions (to demonstrate at least 30% efficacy), since the efficacy was

observed in only 44% with a confidence interval going from 15 to 63% in terms of efficacy. Moreover, the efficacy of the strategy varies strongly with compliance, and continuous daily treatment has a higher risk of poor compliance. This failure of adequate level of compliance of a continuous prophylaxis strategy may also explain the negative results of the Fem-PrEP trial. Therefore, intermittent regimens are particularly interesting to evaluate and the trial that we have proposed is the only one to evaluate an intermittent prophylaxis regimen **with an efficacy objective** in a population of male homosexuals.

We think that the best way to evaluate an "on demand" PrEP regimen is as part of a **randomised placebo-controlled trial**, and this is for three main reasons.

- 1- The efficacy of the prevention strategy with Truvada<sup>®</sup> as continuous treatment is, at best, modest (15%-63% in iPrEx) and cannot currently constitute a reference strategy, particularly in a European and Canadian context, which is very different from that in South America, where the iPrEx trial was conducted (very young homosexuals, strong proportion were paid for sex, little use of post-exposure treatments). This prudence with regard to the efficacy of this strategy is justified by the negative results of the Fem-Prep trial, even if these were obtained in another context and in women.
- 2- A placebo-controlled trial allows for blinding to be maintained while on treatment and justifies special attention with regard to participants in terms of strategies to reduce risks. As a result, it is probable that, as with other trials conducted with placebo, a decrease in at-risk behaviour will be observed in our study. The risk of a relaxing of inhibitory behaviour appears higher in an open-label trial.
- 3- As part of a non-inferiority trial comparing continuous treatment with intermittent treatment, more than 20,000 participants need to be included, without in any case guaranteeing that the efficacy of the intermittent prophylactic treatment can be demonstrated in cases of non-inferiority established with continuous treatment. In fact, there is the risk that participants in the continuous group will take their treatment intermittently, which cannot be ignored and could affect the administration procedures in the two groups that may become pretty similar, so that non-inferiority can be established, regardless of the level of protection, including none, provided by the treatment.

Furthermore, it appears difficult today to envision the long-term continuous use of PrEP due to the problems of compliance, safety and cost.

It is important for us to evaluate PrEP regimens other than continuous treatment, and, more particularly, that of intermittent PrEP, since this is probably the manner in which PrEP will be taken by subjects. Additionally, for subjects with sexual relations that are only concentrated on certain days of the week, it appears logical that they not be administered continuous treatment.

Also, inasmuch that PrEP is not currently available, it seems acceptable to propose a placebo-controlled trial, specifically informing volunteers of the potential risks and benefits of their participation in the trial, reminding them of the methods of prevention that have already been proven (condoms, modification of sexual behaviour, post-exposure treatment). The trial independent committee will play a crucial role in periodically re-evaluating the pertinence and continuation of the protocol, based on the trial data and other studies.

The use of a placebo is also important for other reasons. Firstly, participants and investigators will be blinded, which is important in order to decrease bias during the study. In fact, without placebo, there is a risk of the modification of at-risk behaviour, depending on the treatment group, introducing bias that makes the interpretation of the results impossible, making a double-blind trial essential for an objective evaluation. Secondly, the use of a placebo will help participants understand that the prophylactic efficacy of Truvada<sup>®</sup> in HIV infection is not absolute in any way; they must continue to protect themselves in order not to be contaminated (there may be a risk, for example, in an open-label trial that subjects on prophylactic treatment believe that they are protected and continue uninhibited



behaviour). Consequently, they are in exactly the same position as participants in a trial for the preventative HIV vaccine. Finally, this type of placebo-controlled design allows for a better evaluation of the safety of this strategy, since the reporting of adverse effects associated with the treatment will be done without knowing the treatment group. In view of the proposed treatment regimen, it is essential that the safety of the strategy be ensured, and that the placebo comparison prevents, for example, the bias of declarations of adverse effects by the doctor or subject, based on the knowledge of the treatment arm.

Finally, if an observational cohort for intermittent PrEP had been proposed, the results will be difficult to interpret because they may not allow for conclusions to be made with regard to the efficacy of this strategy. So, it appears essential that these PrEP strategies continue to be evaluated in order to determine those that are the most effective and in order to confirm the results of the first studies. In fact, it should be recalled that the objective of these studies is to reduce the incidence of new contaminations with HIV in this high-risk group, which is homosexual males in France and Quebec. Therefore, the proposed placebo-controlled regimen, even if not ideal, seems the most appropriate manner by which to evaluate a partial prevention strategy, such as intermittent PrEP, in order to obtain clear and unbiased results.

It still needs to be demonstrated that these trial conditions remain sufficiently attractive, and that volunteers may be recruited in a sufficient number. It is for this reason that the trial has been planned with a first feasibility phase, in order to make sure that it is actually possible to recruit 300 volunteers.

### **Counselling and other components of preventative intervention**

The preventative treatment is included in an intervention that entails standard preventative interventions, with a community component and an individual component; the first entails information, screening and healthcare acts, standardised counselling at each visit and the second motivational interviews. The evaluation methods of the trial are with regard to identifying the effects of these components.

### **Research socio-behavioural issues**

The potential future provision of preventative, on demand treatment is not without numerous socio-behavioural issues. It is important to emphasise that this type of protocol ensures that subjects will not know whether or not they are taking an effective treatment and this question will regularly be asked during the trial. Therefore, the responses to the research questions and hypotheses below will be limited, with validity only being applicable to subjects participating in prevention trials. However, the data will not only be useful for interpreting the main results of the trial, but also, if the efficacy hypothesis has been proven, for the implementation of a future observational cohort on subjects taking PrEP in daily life.

The first issue is with regard to compensation for at-risk behaviour, stemming from a population perspective of a lesser degree of public health benefit, despite the partial protection provided at the individual level. In the literature, at-risk compensation has essentially been envisioned as behavioural inhibition, measured by a decrease in condom use. The analyses of PrEP trials that have already been conducted on women exposed to HIV or in homosexuals have not demonstrated an increase in terms of at-risk behaviour, but these were placebo-controlled studies (9, 11, 13). Using the rate of the systematic use of condoms as a risk compensation indicator, previous PrEP trials have not, however, shown a negative impact of the trial on this marker. Nevertheless, compensation should consider variables other than only the systematic use of condoms, notably for people who may enter this trial who have an a priori risk of having greater difficulties in observing preventative standards. Compensation can be expressed in terms of the modification of sex networks, a greater number of partners, or a greater diversity in style of partners, as well as changes in practices: adopting more at-risk practices or the abandonment of strategies for the partial reduction of risks.

The second issue is that of adherence to the treatment, particularly the regimen time-line as regards risk-taking. There may be several types of difficulties and they may tie into those with people living with HIV:

- Forgetting: notably in cases of difficulty anticipating the risk or forgetting to take it after exposure
- Errors in terms of respecting the indicated regimens, particularly as regards time-lines, and in the case of repeated exposure, during a second short-term period
- Dosage errors (under- or over-dosage)

The third issue is that posed by the provision of a preventative treatment that is the re-appropriation of the treatment in practice based on the perception of the subject's risks. It is possible that subjects take recourse to an "on demand" treatment and do not systematically use it before all exposure. This issue is different from that of the traditional adherence to a treatment. It is with regard to determining whether, based on the perception of the potential risk and the context of the sexual relations, subjects decide to use the treatment, in addition to or as a replacement for condoms. In other terms, the context of taking risks, the preferences in terms of sexual practices, may represent factors that cause certain subjects to choose to use a treatment or not, or to reserve it for certain partners or for certain practices.

Finally, the fourth issue is the role of the motivational interviews. Separate from standard counselling, which will systematically be included in the trial, an in-depth counselling with a motivational approach will be proposed, but will it be put into practice? Do subjects who use this counselling have different characteristics in terms of exposure to risk? Is recourse to counselling associated with greater reinforcement of the use of condoms, better compliance or better recourse to the treatment?

In order to respond to these questions, the socio-behavioural section will entail a quantitative section using self-questionnaires and a qualitative section that will be conducted on a sub-group of volunteers; it will involve interviews conducted on 30 subjects in order to understand their experience during the intervention.

### **Cost-efficacy relationship of different studied prevention strategies**

The estimate of costs and, if applicable, the cost-efficacy analysis of PrEP strategies (including the monitoring cost necessary for PrEP safety) and counselling will be performed in this study by a specialised team who will take into consideration the costs of these prevention strategies and those of HIV infection (cost of treatments, biological and medical follow-up, hospitalisation, lost working time) and other STDs.

This cost analysis will be essential to validate this type of preventative strategy, and in order to allow official recommendations to be made.

## **2. COMMUNITY ANCHORING**

Since spring 2009, the first community anchoring has been organised around the inter-association group TRT-5, which has been associated with ARNS clinical research since 1993 and the Canadian AIDS organisation COCQ-Sida. The AIDES association is also a key partner in the project, since it has been involved in drawing up the protocol from the very beginning, and will play an important role in making the gay community aware of this project, helping to recruit volunteers using preventative actions that have already been carried out by this association in gay bars and clubs, and supporting the participants taking part in the trial.

As part of its investment in the trial development group, TRT-5 has set up a “PrEP ad hoc group”<sup>1</sup>, with the aim of including prevention groups from the gay community in its work and organising the collection of opinions and attitudes of the main parties involved in the IPERGAY ANRS trial. This work has culminated in the implementation of a community consultation on the trial, which aims to provide information about the project, ensure that the challenges are appropriate, enable a collective voice to be heard, and finally collect the opinions of those who are concerned directly and the opinions of HIV/AIDS and gay/LGBT organisations<sup>2</sup>. The aim was to relay these opinions to the trial development group and to ANRS, and to make this information available to the public. This approach, funded by the ANRS, involved setting up fifteen or so exchange areas, both actual and online, about oral PrEP among men having sex with men. A summary report was produced<sup>3</sup>, which recommended in particular that an Associative Committee of people from the gay communities be set up to support the IPERGAY ANRS trial.

### **Associative Community Committee**

Following this community consultation, ANRS set up an Associative Committee from the HIV/AIDS and LGBT communities, with the aim of supporting the work on the IPERGAY ANRS trial in both the protocol finalising phase and then during the trial itself.

The aim of setting up this group is to try to understand better the needs and expectations of the community and to refine the implementation of the trial based on the experience of these community representatives as a way of improving the feasibility of the trial.

### **Roles and aims of the Committee:**

The aims of the Associative Community Committee are:

- to be informed regularly about how the project is progressing and to advise the scientific committee so that the IPERGAY ANRS trial reflects as closely as possible the experiences of men having sex with men;
- to provide critical evaluation of the trial, its progression and its implementation (trial regimen, proposed communication, information about the trial, recruitment, support for trial participants, information and consent, participant safety, post-trial preparation);
- to share on-the-ground difficulties such as those reported by local organisations and by the persons concerned;
- to be a point-of-call for participants of the trial in question.

The opinions and suggestions of the Committee about the implementation of the trial are both informed and independent. A free publication space is available to the Committee on the website that has been set up for the trial.

### **Committee composition/Membership:**

The Committee is made up of associations, which can appoint representative(s) to sit on the Committee.

The associations which are *directly involved* in the trial (as part of the trial’s Scientific Committee and its working groups or involved in the active recruitment or support of trial participants) cannot be members of this Committee. This could cause a conflict of interest which could be prejudicial to protecting the interests of the participants.

In the first instance, this Committee is made up of the following associations and groups of associations: Act Up-Paris, Action Santé Alternative, ALS, AMG, Boucle Rouge, Dialogai, Fédération LGBT, Flamands Roses, Forum Gay et Lesbien de Lyon, Groupe interassociatif TRT-5, HM2F, Inter-LGBT, J’En Suis, J’Y Reste-Centre LGBTIF de Lille, Keep Smiling, LGP Lyon, LGP Marseille, Rimbaud, SNEG, Warning.

<sup>1</sup> TRT-5, Act Up-Paris, Action Santé Alternative, Coalition internationale Plus, Keep Smiling, Sidaction, Sida Info Service, SNEG

<sup>2</sup> Lesbian, gay, bisexual and transgender

<sup>3</sup> <http://www.trt-5.org/article328.html>

The Associative Committee of the IPERGAY ANRS trial may be joined by other associations who express their wish to join this Committee to the Co-ordinating Investigator or to the Director of ANRS.

#### How the Committee works:

Decisions made by the Committee are based on the consensus of its members. The decision that is voted on and made is designed to be the solution of last resort.

Each association represented on the Committee can appoint two persons (one appointed member and one deputy). One person cannot represent more than two organisations on the Committee.

The representatives of the member associations must ensure that they can bring the opinions of their organisations to the Committee in such a way that the Committee's discussions and decisions run smoothly and quickly and in response to these positions. Each member can, however, request that he/she asks for advice from his/her organisation about the position that should be adopted, by agreeing to report back quickly and within a timeframe that is agreed by the Associative Committee on a case-by-case basis.

### **3. ENDPOINTS**

#### **3.1. PRIMARY ENDPOINT**

To evaluate a strategy for the prevention of HIV infection, including "on demand" antiretroviral pre-exposure treatment versus placebo in the community of men having sex with men exposed to the risk of infection with HIV.

#### **3.2. SECONDARY ENDPOINTS**

- To evaluate **the evolution of sexual behaviour and potential at-risk behaviour during participation in the trial.**
- To study **the incidence of HIV according to sexual behaviour.**
- To study **the factors associated with the modification of at-risk behaviour during the trial.**
- To evaluate **sexual behaviour and the incidence of HIV based on whether volunteers think that they are receiving the active product or its placebo.**
- To evaluate **the evolution of sexual behaviour and the risk of contamination with HIV** based on whether participants receive or do not receive **intensive counselling.**
- To evaluate **the appropriation of the trial treatment programme by the participant**, his feelings regarding participation in the trial (regarding stress and satisfaction, perception of being on treatment or placebo).
- To evaluate **tolerance to the treatment**, particularly:
  - . The incidence of clinical and biological adverse events.
  - . The evaluation of renal toxicity
- To evaluate **the compliance of treatment**, using several methods:
  - . Self-questionnaires,
  - . Counting treatment units,
  - . Plasma and hair antiretroviral assays (38, 39),

- To evaluate the prophylactic effect of the treatment on **contamination with HBV**
- To evaluate **the incidence of other sexually transmitted diseases**
  - . Hepatitis A and C, syphilis, chlamydia infections, gonococcus, herpes, HPV
- To evaluate **the characteristics of infection with HIV in infected subjects**
  - . Frequency of HIV resistance to antiretrovirals
  - . Level of plasma and cell viral load and CD4 lymphocytes at the time of the discovery of infection, six months and twelve months later.
  - . Onset of clinical events related to HIV.

### 3.3. OBJECTIVES OF ANCILLARY STUDIES

- To study **the pharmacokinetics of FTC and TDF in plasma, total blood, PBMC, saliva and rectal samples (ancillary study proposed before randomisation – 12 volunteers)**.  
This study is aimed at measuring TDF and FTC concentrations in rectal biopsies at different times after taking a Truvada tablet, to be compared to plasma, total blood, PBMC, and saliva levels.
- To study the infectivity of ex vivo rectal cells by HIV.
- To study **anal cytology** and the relation to HPV - 200 participants.
- To study antiretroviral concentrations in the blood and hair of patients infected with HIV (at the visit closest to infection with HIV) and to compare them to the concentrations of paired control subjects as part of a case-control study.
- To estimate **costs and, if applicable, the cost-efficacy relationship** of different studied prevention strategies.
- To explore, using a qualitative **study, the motivations, difficulties, behaviour and expectations of participants in the trial** (study on 30 subjects requiring the recruitment of at least 60 participants).
- To study the **minor variants in resistance to NRTIs in subjects infected with HIV**.
- To evaluate **the role of genetic markers on the risk of infection with HIV** (HLA, CD4 polymorphism, CCR5) **and on interference with the metabolism of antiretrovirals**.
- To identify **the genomic signatures associated with protection against infection with HIV-1** by analysing the transcriptome in uninfected and infected exposed subjects.

## 4. METHODOLOGY

### 4.1. EXPERIMENTAL PLAN

This is a phase III, multi-centre, placebo-controlled, double-blind, randomised study to evaluate the efficacy and safety of "on demand" prophylactic treatment in men having sex with men at a high risk of HIV.

The trial will be conducted on 2 parallel groups receiving the following "on demand":

- either treatment with Truvada<sup>®</sup>
- or treatment with the Truvada<sup>®</sup> placebo

associated with an overall offer of prevention (individual support, counselling, HIV and STD screening, condoms, HAV and HBV vaccines, treatment post-exposure to the HIV infection)

The dosage of Truvada<sup>®</sup> or Truvada<sup>®</sup> placebo is the following:

- 2 tablets within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before first sexual relations)
- then 1 tablet every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including after the last sexual intercourse,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

After the signature of the informed consent form and verification of the eligibility criteria, the subjects are enrolled in the trial.

In order to rapidly detect HIV infections, **combined serum tests of the latest generation (antigen and antibody) will be performed at each visit**. This will prevent recourse to rapid tests, for which the reliability is not good in the case of primary infection or recent infection (40). The visits were scheduled every two months, starting with the second month, in order to prevent subjects from too frequent visits to the hospital, which could demotivate them. This time period also seems acceptable so as to limit the risk of the selection of resistance between two visits, in the case of clinically unapparent contamination (symptomatic primary infections should be detected). Systematic serum tests should be sufficient to detect primary infections, but in the event of doubt, PCR will be performed in real time on the biological sample bank specimen.

The duration of the participation of each subject in the study will be variable. According to the hypothesis of the incidence of HIV infection in the trial, subject follow-up may be 1 to 3 years. All subjects will be followed until the expected number of events has been reached, without exceeding 4 years (see Statistical analyses section). Follow-up visits will take place 1 month after the start-of-treatment visit, then 2 months later, and every 2 months until the end of the trial.

A single interim analysis is planned when half of the total number of endpoints needed for final analysis are reached, namely  $n = 32$  HIV contaminations.

Subjects will receive information on the symptoms of primary infection that justify an immediate visit. It is also possible to perform serum tests to detect HIV infection each time the participant or the physician feels a need.

### Implementation of the trial

For practical and budget reasons, the trial will take place in **2 phases** in order to ensure the general feasibility of the study:

- a first phase (initial phase) during which approximately 300 HIV-negative volunteers are expected to be enrolled over a period of a maximum of 36 months,
- then, a second phase (extension phase) during which 1600 additional volunteers will be enrolled in order to obtain the 1900 necessary subjects.

The first phase of the trial will ensure the possibility for recruitment in the context of PrEP, and to validate the tools put into place as part of the trial to enrol and follow volunteers.

If recruitment is satisfactory, and there is good retention of participants in the trial, other sites will be progressively opened. The success of this first phase will also allow for the financing of the trial to be reassessed and for additional contributions to be solicited.

It is also probable that other countries will be involved in the trial in order to more rapidly reach the level of recruitment called for. A European extension of the study is completely possible, some countries (Switzerland, Belgium) have already shown an interest in the project.

## **4.2. RANDOMISATION**

### **4.2.1 Randomisation lists**

Randomisation lists will be drawn up by the trial statistician in conformity with the standard operating procedures of INSERM SC10-US019, guaranteeing their confidentiality.

Participants will be randomised in one of 2 groups: Truvada<sup>®</sup> or Truvada<sup>®</sup> placebo in a 1/1 ratio. Randomisation will be stratified by country.

These confidential lists will be sent to the service provider company in charge of labelling the bottles.

### **4.2.2 Practical organisation**

Randomisation will take place before the enrolment visit (D0), as close as possible to D0, ensuring that the period between these 2 dates is sufficient so as to guarantee the participant's treatment for the enrolment visit (D0).

Randomisation will be done in a centralised manner, using a computer system that ensures the complete recording of operations.

Eligibility criteria will be checked using a computer programme adapted to the criteria defined in the protocol.

After the validation of the eligibility criteria, a treatment number will be assigned in chronological order of enrolment and based on the randomisation strata date.

The result of randomisation, accompanied by the schedule of subject visits, is sent via e-mail to the pharmacy of the clinical site.

In the event of the non-respect of certain eligibility criteria, the investigator may propose to the subject to have another, only one time, pre-enrolment consultation, as long as this is expressly authorised by the trial project coordinating manager and as long as the maintenance of the subject's consent has been verified (the information will need to be indicated in the patient's medical record by the investigator). In this case, the subject ID (chronological enrolment number in the trial and random, 4-letter alphabetic code) initially assigned at the time of the first W-4 consultation will be kept at the second pre-enrolment.

Special exceptions may be made in respect of the eligibility criteria.

All special requests submitted by the investigator will be analysed and discussed by an evaluation committee according to the procedures established in the SC10-US019 standard operating procedure concerning the processing of these requests. Subject enrolment will only be possible after a favourable opinion has been issued by this committee. Special requests will be submitted to the scientific committee. After two special exceptions have been allowed for the same reason, an amendment to the eligibility criteria will need to be discussed by the scientific committee.

## **4.3. TRIAL SCHEDULE**

- Initial phase:

Start of the initial phase: end of January 2012

Expected number of inclusions in the initial phase: at least 300 participants

Duration of the enrolment phase: 36 months (until the end of January 2015)

Duration of participant follow-up: at least one year

Projected end date of the initial phase: end of January 2016

- Extension phase:

If successful initial phase, the trial will extend.

Volunteer participation duration: subject participation duration will be variable. Follow-up as part of the trial will start 4 weeks before enrolment with the pre-enrolment visit and follow-up on treatment will continue until the number of events necessary to analyse the trial have been met, without exceeding 4 years in any case. Based on the hypothesis of the incidence of HIV infection in the trial, the volunteer follow-up duration may be between 1 and 3 years as part of the final phase.

Subjects who have become HIV positive during the study will be treated for their HIV infection in a specialised department. They will be seen again as part of the trial at month 6 (V2) and month 12 (V3). A new schedule will be given.

## **5. TRIAL POPULATION**

### **5.1 INCLUSION CRITERIA**

- Age  $\geq$  18 years old
- Male (or transgender) having sex with men
- Not infected with HIV-1 or HIV-2
- Elevated risk of HIV contamination : anal sexual relations with at least 2 different sexual partners within the past 6 months without the systematic use of a condom
- Satisfactory kidney function with a clearance of more than 60 mL/min (Cockcroft formula)
- ALT  $<$  2.5 ULN,
- Neutrophil granulocytes  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>, haemoglobin  $\geq$  10 g/dL, platelets  $\geq$  150 000/mm<sup>3</sup>
- Negative HBs antigen and negative HCV serology (or negative HCV PCR if positive serology)
- Agrees to be contacted personally, if possible by telephone, SMS or e-mail
- Agrees to the constraints imposed by the trial (visits every 2 months)
- Subjects enrolled in or a beneficiary of a Social Security program (State Medical Aid or AME is not a Social Security program).
- Signature of the informed consent form.

### **5.2 NON-INCLUSION CRITERIA**

- Subject in a stable and exclusive relationship with a person
- Systematic use of a condom during sexual relations



- Expected to go abroad for more than 3 consecutive months or move expected to a city where the study is not being conducted.
- Presence of significant glycosuria or proteinuria > 1+ in the urine dipstick, in the absence of infection.
- Presence of significant haematuria or leukocyturia > 2+ in the urine dipstick, in the absence of infection.
- History of chronic kidney disease, osteoporosis, osteopaenia
- History of pathological bone fracture not related to trauma
- Treatment with Interferon, Interleukin, corticosteroids or antiretrovirals
- Treatment that could inhibit or compete with the tubular secretion of antiretrovirals
- Treatment undergoing investigation
- Intravenous toxicomania
- Subject who is currently receiving or going to receive a potentially nephrotoxic treatment (systemic administration of long-term anti-inflammatory medication)
- Gastro-intestinal disease (or chronic nausea or vomiting) disrupting the absorption of treatments
- Positive HBs antigen
- Positive HCV serology with positive HCV PCR
- Life-threatening disease (lymphoma) or other serious disease (cardiovascular, renal, pulmonary, unstable diabetes) that could require treatment that could disrupt adherence to the treatment
- Subject potentially non-compliant.

### 5.3 SUBJECT RECRUITMENT

The recruitment strategy will include several components and will be directed by an ad hoc trial group under the responsibility of Jean-Marie Gall (AIDES association):

Associations for the fight against AIDS (AIDES, SIDA Info Services, etc.) and gay associations will be solicited in order to promote the participation of subjects in this trial.

The first informational elements regarding the study will be provided on the occasion of preventative interventions conducted by associations at gay social clubs and sexual meeting places.

The gay media and, especially, the Internet will be widely used with a website dedicated to the trial. A call for volunteers will be relayed by the ANRS, in the gay press and to the general public, on Internet dating sites and in clubs.

The trial communication falls under the responsibility of the Inserm-ANRS, which is the trial sponsor.

**A communication strategy for the trial** is implemented with the creation of a dedicated group under the responsibility of Marie-Christine Simon (ANRS).

Communication before, during and after the IPERGAY trial must meet various objectives:

1. To inform the male population having sex with men and the gay community of the objectives being sought and the expected results of the trial, how and by whom it was designed, as well as that there are other trials that have already been conducted or which are underway,
2. To recruit and keep volunteers in the trial by offering a space for information, questions and sharing between participants and with the team mobilised for this trial,
3. To provide visibility for this trial as regards the general population, institutions, other investigators and community organisations.

The working group is charged with creating the specifications for trial communications, which must meet the following criteria in a general sense:

- a communication for the general population with an informational aim, but which also reaches men having sex with men who are not part of the gay scene. The experience acquired in other studies, such as the ANRS COMTEST, also has led us to believe that this type of communication establishes the legitimacy of the project in the eyes of the general public.
- a communication targeted within and with the gay community in order to simultaneously inform, recruit and maintain attention on the trial during its entire duration. This communication will be designed in order to be updated regularly (every six months), since the visuals and messages are used very rapidly in a media saturated by advertising or association information.
- the design and animation of a website dedicated to the trial and including two sectors: an informational section on the trial in which all of the communication tools will serve as a reference and a section dedicated to trial participants.
- a communication aimed at CIDDIST, CDAG and gay physicians.

The designing and planning of the release of communication tools (messages, communication supports [Flyers, Posters, Editorials, web pop-ups and banner ads, etc.]) will be entrusted to a specialised communication agency based on the established specifications (call for tender) and submitted to the ANRS for validation.

## **6. TRIAL TREATMENTS**

### **6.1 TREATMENT OVERVIEW**

- 2 tablets of Truvada<sup>®</sup> or placebo within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before sexual relations)
- then 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including after the last sexual intercourse,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada<sup>®</sup> or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

**These last two doses of Truvada<sup>®</sup> taken after sexual relations are crucial and participants will be reminded of its importance.**

For example, for relations on Friday and Saturday night, start the treatment (2 tablets) on Friday night no later than 2 hours before first sexual relations (or even on Friday afternoon if the relations are planned), continue the treatment (1 tablet) Saturday night and Sunday night, and take the last tablet Monday night.

The tablets will be taken every 24 hours, with 2 hours of leeway before or after the scheduled time.

With regard to the following periods of sexual activity, the regimen will be resumed and a double dose will need to be taken before first sexual relations, **unless the last dose of Truvada<sup>®</sup> was less than one week prior**, in which case a single dose will be sufficient.

The treatment will preferably be taken with a meal (breakfast) or just afterwards.

If the subject receives post-exposure treatment with tritherapy, the trial treatment will be interrupted during this period and resumed once the post-exposure treatment has been completed. In view of the treatment potentially received as part of PrEP, and for which blinding may not be removed, subjects who need post-exposure treatment will receive a combination of Combivir<sup>®</sup> and Kaletra<sup>®</sup> for 28 days,

unless the treating physician has an opinion to the contrary. Subjects will provide the treating physician with a card informing them that they are a participant in the PrEP trial with Truvada®.

In the event of an HCV contamination, the trial treatment will be suspended during:

- the acute phase of the hepatitis C,
- the treatment phase of hepatitis C.

## **6.2 TRIAL TREATMENT**

### **6.2.1 Pharmaceutical form, composition, storage conditions**

Placebo tablets will be manufactured at Patheon-Canada as well as Truvada plain face.

Truvada® comes in the form of a film-coated tablet containing 245 mg tenofovir disoproxil and 200 mg emtricitabine. The primary excipient is lactose monohydrate (80 mg).

Placebo Tablets to Match Emtricitabine/Tenofovir DF are blue, film-coated, capsule-shaped tablets, debossed with "GILEAD" on one side and plain-faced on the other side. Each tablet contains denatonium benzoate, Lactose Monohydrate, Pregelatinized Starch, Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, and Opadry II Blue Y-30-10701.

The tablets will be stored in the bottle to protect them from moisture. Pill boxes will be provided to participants in order to allow them to store the treatment, if possible, in their pockets.

### **6.2.2 Reference documents**

The reference document for this trial is the summary of product characteristics (SPC).

## **6.3 TRIAL TREATMENT CIRCUIT**

### **6.3.1 Treatment supply**

Truvada® and the placebo will be provided free of charge by Gilead Sciences.

### **6.3.2 Packaging, labelling, supply**

Tablets of Truvada® or Truvada® placebo will be packaged by Gilead Sciences in bottles (30 tablets per bottle).

A service provider company will be selected by the sponsor in order to ensure

- the receipt of the bottles supplied by Gilead,
- the labelling and blinding of therapeutic units (Truvada® and placebo),
- storage,
- the distribution of treatments to the pharmacies of the participating sites, based on randomisations and requests for supplies.

SC10-US019 will send the service provider company randomisation lists with the treatment (Truvada® or placebo), assigned to each subject, identified by the two letters identifying the country and the subject treatment number in the country (1001 to xxxx). The products will be labelled according to the randomisation lists predetermined by SC10-US019. On the label, legal information and letters identifying the country will appear (ex.: FR), the treatment number (1001 to xxxx).

All bottles will have a detachable label where legal indications and letters identifying the country and treatment number will appear. This self-affixing label will be affixed to the order at the time of dispensing.

### **6.3.3 Treatment dispensing**

The pharmacist of each site, or the designated person representing them, will be responsible for managing the trial products.

At the time of subject enrolment, they will go to the pharmacist with the order specific to the trial on which the subject ID (assigned during W-4 pre-enrolment) and treatment number will be identified. The pharmacist will dispense the bottle corresponding to the treatment number. One bottle will be dispensed at the time of the D0 visit, one bottle will be dispensed at the time of the M1 visit, and then 2 bottles will be dispensed at the time of each of the following visits. Before dispensing, the pharmacist will record the participant ID on the bottle labels (6-figure and 4-letter chronological trial enrolment number), which is indicated on the order.

The pharmacist completes the part of the order reserved for them. The detachable label is affixed to the back of the order. The subject is provided with a copy of the order.

The order is duplicated; page 1 is kept by the pharmacy and page 2 is kept by the ordering department in the volunteer record.

For each dispensed bottle, the pharmacist will record the participant ID, treatment number, number of bottles dispensed and dispensing date on the study treatment management sheet.

The volunteer will be asked to bring back all remaining bottles and tablets to the following visit so that they may be counted.

#### **6.4 ASSOCIATED TREATMENTS**

All concomitant doses of the drug will be recorded in the medical record, then entered in the eCRF during the entire duration of the trial (INN, indication, start and end dates).

The list of contraindicated drugs indicated in the Summary of Product Characteristics (Truvada<sup>®</sup>) for the trial will be respected.

### **7. COUNSELLING AND PREVENTATIVE INTERVENTIONS**

As from the time of the enrolment visit, volunteers will receive pre-test counselling according to the RESPECT model (41). A motivational interview is proposed at M1 and M12 (Appendix E). Additional sessions will be proposed based on the volunteers.

Pre-test counselling will be provided by the doctor, nurse or person providing support. The motivational interview is conducted at or outside of the site by a psychologist or trained community collaborator. Subjects will receive very precise information on the protocol and risks incurred.

Detailed information will be provided on:

- methods for preventing HIV infection and other STDs and, particularly, with regard to the necessity to use a condom during anal relations, whether the person is inserting or receiving and even in the case of the absence of ejaculation in the mouth.
- methods for transmitting HIV and other STDs
- appropriate procedure for the use of condoms and gels
- the efficacy of the post-exposure antiretroviral treatment (tritherapy) and procedures for accessing this treatment in cases of an emergency after exposure to risk. In this case, the trial treatment will be interrupted and resumed at the end of post-exposure treatment (Appendix H)
- the fact that they are participating in a placebo-controlled trial and that it is essential that they protect themselves, as the treatment they are receiving may potentially not provide any protection against HIV
- Clinical signs (persistent fever, skin rash, mouth ulcers, lymph nodes, peripheral neuropathy, etc.) that lead to a suspicion of **primary infection with HIV** are justification for an emergency consultation with blood draws, outside of the visits called for by the protocol

- Information on the strategies for reducing risks concerning active or passive roles and in considering the potential treatment of the partner, if this person is known to be infected with HIV
- Information will also be provided concerning STDs that could be diagnosed during the trial, their treatment and that of their partner

Subjects will also systematically receive condoms and gels for their personal use at the time of each follow-up visit.

**They will also be requested not to provide the treatment to their partners, since the treatment is strictly for personal treatment.**

## **8. RESEARCH SOCIO-BEHAVIOURAL QUESTIONS**

The socio-behavioural section will entail a quantitative section on all volunteers and a qualitative section on a sub-group (recruitment of 60 subjects in order to obtain 30 assessable subjects).

- The **quantitative section** will entail detailed self-questionnaire at the time of enrolment (D0), a detailed follow-up self-questionnaire (M12 and M24) and a brief self-questionnaire (at M1 and every two months: M2, M4, M6, M8,..., M36). These questionnaires will be self-administered in the form of a CAWI, i.e. on a computer and, except for the self-questionnaire at enrolment, a link to the online questionnaire will be sent to each participant before his next follow-up visit so that he can complete it directly at home. For participants who, on the day of their follow-up visit, have not completed the online questionnaire, a computer will be provided to them so that they can complete the questionnaire on-site.

The **detailed self-questionnaires** will consist of different modules:

A socio-demographic module, with some classic indicators (housing, job, personal life, etc.) that will only be administered on D0 and at M24

A "Social life" module with questions on the sociability of gays (places for going out, meeting spots), as well as questions documenting experiences of discrimination and/or rejection within the gay community itself, but outside of it as well.

A "Consumption" module investigating psycho-active products taken: alcohol, drugs and recreational use of prescription drugs.

A "Sexuality" module including a sexual biography (only at D0), describing the sexual experiences of participants since they became sexually active until enrolment in the trial. Then, there are questions regarding the participant's primary partner (HIV status, use of condoms, frequency of sexual relations) and occasional partners (number of partners, use of a condom, consumption of psycho-active products related to sexuality, frequency of sexual relations) during the past 12 months. Finally, more specific questions on last sexual relations (type of partner, type of practice, recourse to practices to reduce risks, etc.) complete this form. At M12, it will also include questions on the use of PrEP before and after these last relations.

An "Compliance" form (at M12 and M24) on respecting the regimen for taking the tablets during the past week: doses taken (single or double) and the times that these were taken and the times of sexual relations (days and times). Gaps as relates to the ideal regimen will be researched.

Finally, an "IPERGAY" form including questions on the fact that the participant has talked about his participation in the trial with close friends, stress levels and constraints related to the trial and, at M12 and M24, questions on the re-appropriation of the treatment, as well as the satisfaction scales with regard to follow-up visits and the support provided during the trial.

The **short self-questionnaire** will be completed at M1 and every two months (M2, M4, M6, M8, ... M36) and will include the "Compliance" and "IPERGAY" forms previously described, as well as the end of the "Sexuality" form investigating last sexual relations.

The "Compliance" form will be accessible for random interviews, which will take place between two protocol visits, in the interval between 15 days after a protocol visit and 15 days before the following visit.

- The **qualitative section** will include interviews conducted on 30 subjects in order to understand their experience during the intervention. In order to reach this number at the end of the trial, it will be necessary to recruit at least 60 people. The qualitative recruitment will take place each semester, during the trial enrolment period, lasting three months. This window takes into consideration the rate of enrolment in the trial itself. The objective of this staged enrolment is to perceive the effects of the transformation of the context (knowledge of the trial, effect of the media, development of the community's perception) on the reasons for enrolment and the perceptions of risk and the benefits obtained. This model will include three interviews per individual (at enrolment, M6 and M18).

The interview proposal will be made to participants in the trial at W-4. If the response is positive, they will be put into contact with the investigators in charge of conducting the interviews, and a first interview will be proposed around the enrolment date.

For these interviews the diversity profiles will be tight: primarily based on age groups, level of education and place of residence (Montreal/France; Paris/Regions).

### *Methodology*

The qualitative model will be based on a comprehensive approach for the people interviewed (Kaufmann, 1996)<sup>4</sup>. The objective is to determine the manner in which respondents perceive and analyse their own experience. It is thereby possible to determine the extent of false representations, concerning the perception of risk, sexuality, the assumption of treatment and, generally, experience in the trial. As opposed to semi-directed interviews, comprehensive interviews ask the respondent questions and record events/representations. It is in this dynamic relationship between the interviewer and the interviewee that the interview takes place. The role of the investigator is to launch the interview and to remain the guarantor of the pertinence of the themes developed with regard to research questions. In order to do so, rewordings of questions and/or redirections are performed for the respondent, if necessary. Theme schedule (see Appendix F), established based on the research questions, will be used as an interview guide for the investigator. These schedules are not restrictive while carrying out the interview itself (question order, for example). They are primarily aimed at allowing the investigator to ensure that all of the themes have been addressed.

The repetition of interviews at the same time has already been used in a recent interview on the reduction of sexual risks in gays (Le Talec et al., 2008)<sup>5</sup>. It will allow for the exploration in greater detail of potential changes in the perception of risk and prevention practices instilled by the trial.

The duration of interviews will vary from one hour to two hours, based on the time (2 hours for M0 and M18, 1 hour for M6) and the requirements of the respondents in developing an aspect of their experience. The interviews will take place in a calm place (cubicle or reserved room) at the site to which the respondents have been assigned. This is indispensable to create confidentiality conditions and the comfort necessary for them to be performed. Interviews will be performed by a social sciences researcher, specialised in qualitative approaches.

---

<sup>4</sup> Kaufmann JC, *The comprehensive interview*, Armand Colin, 1997

<sup>5</sup> Le Talec JY, Cook E, Martinet ML, *Reduction of sexual risks in male gays: representations and realities*, Research Report, University of Toulouse Le Mirail, AIDES, 2008

### *Themes*

The first interview will address the biographical dimensions related to the individual trajectory: experience as a homosexual, social network, sexual behaviour and prevention, perception of a risk of HIV. The two following interviews (M6 and M18) will provide information on the determining and logical factors of sexual practices and prevention. In particular, the systematic use of condoms, the number and type of sexual partners, the number and type of sexual relations, the at-risk practices and potential inhibition following participation in the study (type of relationship, consumption of illegal substances), as well as the effects and potential reasons for changes in the sexual behaviour of subjects, will be analysed. Sexual behaviour associated with the efficacy or failure of the evaluated prevention strategies will also be studied. The interviews will also allow for a better understanding of the reasons and circumstances that have led participants to enter the trial. Lastly, the perceived effects of Counselling by individuals on their perception of risks and their prevention strategies will be analysed.

### *Analysis*

The interviews will be recorded in order to allow them to be transcribed word-for-word. A thematic and lexicological analysis will be performed, in order to identify the logic and psycho-social determinants of variations in prevention behaviour and at-risk practices.

## **9. ENDPOINTS**

### **9.1 PRIMARY ENDPOINT CRITERIA**

The primary endpoint criteria is contamination with HIV-1 or -2, defined by the first diagnostic proof of infection: positive HIV serum test (using combined latest-generation tests HIV-1 + 2) or a positive test for HIV-1-RNA PCR in the plasma.

### **9.2 SECONDARY ENDPOINT CRITERIA**

Among the secondary endpoint criteria, the following will be evaluated:

#### **9.2.1 Socio-behavioural criteria**

- 1) Number and type of sex partners
- 2) Number and type of sexual relations
- 3) Use of condoms during different sexual practices during last relations (evaluated every 2 months)
- 4) Number of unprotected anal penetrations during the past 12 months.
- 5) Recourse to practices to reduce risks during last relations (evaluated every 2 months): withdrawal before ejaculation, strategic positioning, serum choice, choice of circumcised partner (STDs), partner's recourse to antiretroviral treatment, recourse to post-exposure treatment.
- 6) Consumption of psycho-active substances (alcohol, drugs, and illegally acquired prescriptions) during last sexual relations (evaluated every 2 months) and during the past 12 months.
- 7) Acceptance of homosexuality by friends and physical or verbal violent experiences related to homosexuality.
- 8) Description of sites and means for sexual and social meetings.

- 9) The appropriation of the trial treatment programme by the participant, his feelings regarding participation in the trial (regarding stress and satisfaction, perception of being on treatment or placebo).
- 10) Participation in in-depth counselling interviews and focus groups.

### **9.2.2 Treatment safety criteria**

- . The incidence of clinical and biological adverse events
- . The evaluation of renal toxicity

### **9.2.3 Trial treatment compliance criteria**

- 1) Criteria collected in self-questionnaires (quantitative section)
  - Description of the number of times the treatment was taken during the previous week with the last administration (collected before or during the protocol visits and following random contact by the support team)
  - Recourse to treatment during last sexual relations (collected before or during the protocol)
- 2) Criteria collected during protocol visits
  - Counting treatment units which will be reported by the participant
- 3) Pharmacological criteria
  - The hair antiretroviral assays (cf. appendix J) every 4 months and in the plasma

### **9.2.4 Incidence of hepatitis B**

### **9.2.5 Incidence of other sexually transmitted diseases**

- . Hepatitis A and C, syphilis, chlamydia infections, gonococcus, herpes, HPV

### **9.2.6 Characteristics of infection with HIV in infected subjects**

- . Frequency of HIV resistance to antiretrovirals
- . Level of plasma and cell viral load and CD4 lymphocytes at the time of the discovery of infection, six months and twelve months later.
- . Onset of clinical events related to HIV.

### **9.2.7 Ancillary studies criteria (cf chapter 22)**



## 10.1 VISIT SCHEDULE

VISITS <sup>1</sup>	Pre-enrolment W-4	Randomisation	D0	M1	M2	Visits every 2 months M4, 6, 8, etc. <sup>2</sup>	Annual visits M12, 24, 36	Visit if HIV infection
Consent	X							
Eligibility criteria	X							
Detailed behaviour questionnaire			X				X	
Short behaviour questionnaire				X	X	X		
Medical events, treatment	X		X	X	X	X	X	X
Clinical exam	X		X	X	X	X	X	X
Counselling and condoms	X		X	X	X	X	X	X
Compliance (Questionnaire, tablet counting)				X	X	X	X	
Hair sample assay (every 4 months) <sup>2</sup>						X <sup>2</sup>	X	X
Dispensing the treatment			X	X	X	X	X	
CBC, platelets	X		X				X	
Creatinine, ALT	X		X	X	X	X	X	
Urine dipstick (prot, glyco, blood, leuko)	X				X	X	X	
STD screening and treatment	X		X	X	X	X	X	X
HBV Serology (HBs Abs, HBs Ab, HBc Ab), HCV serology (+PCR HCV if serology positive)	X						X <sup>3</sup>	
HAV serology			X					
Syphilis serology (every 6 months)			X				X	
HIV serology	X		X	X	X	X	X	X
plasma HIV RNA <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>		X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X
Genotype								X
CD4 T Lymphocytes								X
Stored Serum (dry 7-mL tube)			X	X	X	X	X	X
Stored Plasma (one 7-mL EDTA tube)			X	X	X	X	X	X
Whole blood (genetic markers study - HIV cell viral load) (one 7-mL EDTA tube)			X					X
Whole blood (transcriptome) (3 mL in a Tempus tube)			X					X
Socio-behavioural study (recruitment of 60 subjects)			X			X (M6-M18)		
Pharmacokinetic study (12 subjects) <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>							
<b>Blood volume (mL)</b>	<b>18</b>		<b>45</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>22/27<sup>2</sup></b>	<b>37</b>	<b>44</b>

<sup>1</sup>The duration of participation in the trial is variable (maximum of 4 years), follow-up will be continued according to the same calendar until the end of the trial

<sup>2</sup>Hair samples (at least 2 cm) are performed at M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36 – Syphilis serology is performed at M6, M12, M18, M24, M30, M36.

<sup>3</sup>HBV serology for subjects without anti-HBs Abs at W-4. If a subject is vaccinated against HBV during the trial, perform a control with anti-HB Ab assays

<sup>4</sup>a) If there are doubts concerning a primary infection b) In the event of HIV infection confirmed with serology, a measurement of plasma HIV RNA is performed on the same sample as for the serology and the sample from the previous visit.

<sup>5</sup>Additional 113 mL sample of blood in an EDTA tube and CPT. This study will be performed after pre-enrolment and before randomisation.

**FOLLOW-UP SCHEDULE FOR PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV\***

\* Including participants whose infection was diagnosed at pre-enrolment and between pre-enrolment and randomization

<b>VISITS</b>	<b>Visit at the time of the HIV-positive diagnosis<sup>1</sup>: V1</b>	<b>V2: 6 months after V1</b>	<b>V3: 12 months after V1</b>
<b>Medical events, treatments taken</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Clinical exam</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Counselling and condoms</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Recovery of bottles, tablet counting</b>	<b>X</b>		
<b>Hair sample assay (at least 2 cm)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>		
<b>Creatinine, ALT</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>STD screening and treatment</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Syphilis serology</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>HIV serology</b>	<b>X</b>		
<b>Plasma HIV RNA</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Genotype</b>	<b>X</b>		
<b>CD4 T Lymphocytes</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Stored Serum (one dry 7-mL tube)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Stored Plasma (one 7-mL EDTA tube)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Whole blood (HIV cell viral load) (one 7-mL EDTA tube)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Whole blood (transcriptome) (3 mL in a Tempus tube)</b>	<b>X</b>		
<b>Blood volume (mL)</b>	<b>41</b>	<b>38</b>	<b>38</b>

<sup>1</sup> Upon receipt of the results of a positive HIV serology test, the participant is contacted for a visit as soon as possible; the trial treatment is stopped

<sup>2</sup> The hair sample is not performed if it was performed during the previous visit

## 10.2 GENERAL PROCEDURES

Recruitment of volunteers will take place using different procedures (see section 5.3.).

The eligibility criteria will be evaluated during a pre-enrolment visit, which will take place at the investigative sites.

Subject follow-up will occur at the hospital with a specific consultation for the study outside of normal care circuits (in the evening, after 6 p.m.).

Volunteer follow-up is provided by a team that includes:

- the support team member whose role is:
  - to follow a group of participants during the entire trial, starting after pre-enrolment, and potentially beginning with the recruitment phase, by telephone, Internet and with meetings during visits to the site.
  - to verify the proper adherence to the treatment and the comprehension of its use, during visits and randomised interviews organised between protocol visits
  - to organise appointments with a certain amount of flexibility
  - to welcome the participant to visits at the sites, to ensure that they have completed the self-questionnaire (without looking at or commenting on the responses), to supply condoms/gels,
- the physician (trained in diagnosing and treating STDs): he/she is in charge of the clinical exam, sampling for STDs and data collection
- the nurse: he/she is responsible for blood samples and the transmission of data to the trial management centre (SC10-US019).
- the psychologist or a consulting stakeholder who has been trained in the motivational interview technique and who is not present on the site, but accessible for these interviews by appointment
- the pharmacist: He/she ensures the dispensing of the drugs and the counting of the remaining drugs.

The maintenance of subjects in the study is an essential point and entails the coordinated actions of several stakeholders: the "support team members", the clinicians, the CMG team.

Each volunteer will be assigned to a "support team member" (a support team member for 100 volunteers per site). The support team member will verify the subject contact information (telephone and e-mail) as well as that of a **person of confidence**, designated by the volunteer. During the entire course of the trial, the support team member will remind the enrolled subjects assigned to him/her, via mail or phone, of the dates and times of the visits. The method of contact with the volunteer will be defined at pre-enrolment.

**Regularly, during the trial and randomly outside of the scheduled visits, in the interval between 15 days after a protocol visit and 15 days before the following visit, contact will be made with each study subject** by telephone (call, text message) or e-mail, in order to promote adherence to the protocol, ensure comprehension of the study, verify tolerance to the treatment and its supply, look for potential signs of primary infection with HIV, provide a reminder of the date, place and time of the next appointment, and also, in order to ensure the proper adherence to the treatment as regards sexual relations and in order to incite the volunteer to complete the "Compliance" form of the behaviour questionnaire on the trial website.

Finally, in order to encourage the participation of subjects in this trial, they will be reminded of the potential benefits that subjects may expect:

- Screening and treatment free of charge for all STDs, and orders for their treatment or their partners' treatment
  - Free vaccinations against hepatitis A and B in the absence of sero-protection
  - Treatment post-exposure to HIV infection
  - Early treatment for HIV infection if it occurs
  - Availability of trial-related accessories (pins, T-shirt, mouse pads, pens, etc.)
- Compensation, especially for transport fees, of 70€ per year if all visits have been performed.

### 10.3 PRE-ENROLMENT: W-4

The participants will be selected based on the inclusion and non-inclusion criteria (section 5).

- Signature of the informed consent form and reminder of the protocol objectives and constraints
- Assigning the trial subject ID: site number, chronological enrolment number at the site and random 4-letter alphabetical code
- Medical, treatment history
- Counselling session and supply with condoms/gels
  
- Clinical exam, in particular research for signs of STDs: urethral discharge, looking for mouth, genital and anal ulcers. Examination of the throat, anus and genital organs will be systematic, with research for inguinal adenopathy
  
- Information on signs of primary infection with HIV (fever, skin rash, mouth or genital ulcers, adenopathies, dysphagia, myalgia, asthenia)
  
- Lab tests:
  - HIV serology
  - HCV serology (HCV PCR if serology positive), HBV Serology (HBs Abs, HBs Ab, HBc Ab)
  - Testing for STDs according to symptoms: (see Appendix G)
  - Lab tests: CBC, platelets, creatinine, ALT
  - Urine dipstick (proteinuria, glycosuria, haematuria, leukocyturia)
  
- For a group of subjects (12 volunteers): (Appendix K)
  - Pharmacokinetic study of TDF and FTC after taking a single administration of two tablets of Truvada®.

The sub-study will be proposed to participants during pre-enrolment.

This pharmacokinetic study will be conducted before the randomisation of subjects in the study. The enrolment visit (D0) will be performed in 4 to 6 weeks after W-4. It will be specified to the participant that he will have to avoid anal sexual relations or necessarily used condoms during the period of healing of the lesions at the site of the biopsies which will be during one or two weeks.
  
- Registration of the subject in the VRB file (volunteer file for those participating in biomedical research)

If all pre-enrolment exams cannot be performed during a single visit, the participant may have a second visit to complete the exams.

### 10.4 RANDOMISATION BETWEEN W-4 AND D0

The randomisation of participants will be performed before the enrolment visit (D0), the closest to D0 possible, (see section 4.2.2 Practical organisation of randomisation). After the data for W-4 is entered by the centre and the eligibility criteria have been validated, a treatment number will be assigned in chronological order of enrolment and based on the randomisation strata date.

The Trial Project Manager must be contacted for all special requests concerning enrolment criteria.

Participants will be randomised in one of 2 groups: Truvada® or placebo. An opinion for randomisation will be sent to the investigator and the pharmacist, this opinion will include the subject ID assigned at pre-enrolment (W-4) and the treatment number assigned during randomisation. The monitoring of all inclusion criteria will be performed a posteriori during visits to the SC10-US019 monitor site.

### **10.5 ENROLMENT: D0**

- Questionnaire on demographic data and at-risk sexual behaviour (this questionnaire may be completed on the trial website)
- Counselling session
- Clinical exam
- Lab tests:
  - HIV serum test with plasma to detect HIV RNA
  - Syphilis, hepatitis A serum test (IgG)
  - Systematic screening of STDs (see Appendix G)
  - CBC, platelets, creatininaemia, ALT
  - Stored serum, stored plasma, whole blood in Tempus tube, whole blood in EDTA tube (see Appendix R)
- Participants with serum-negative HBV at the pre-enrolment visit will be asked to receive the vaccination, which will be provided free of charge. Serum follow-up according to the ALT levels and the context will be performed for subjects who refuse the vaccination.
- Supply of one bottle corresponding to one month of treatment (Truvada® or placebo)

In case of a delay greater than 6 weeks between the W-4 visit and the D0 enrolment visit, two additional tests will be performed:

- plasma HIV-RNA (to make sure that the participant is not infected by HIV taking into account the laps between W-4 and D0).
- HBV and HCV serology.

### **10.6 FOLLOW-UP M1, M2 AND EVERY 2 MONTHS**

- Questionnaire on sexual behaviour
- Interview/counselling with the dedicated person for all subjects with the distribution of condoms and gels
- Evaluation of adherence to the treatment with the counting of the returned tablets and antiretroviral assays in the plasma (plasma bank) and hair (only every 4 months, see Appendix J)
- Clinical exam:
  - in particular, research for signs of STDs: urethral discharge, looking for mouth, genital and anal ulcers. Examination of the throat, anus and genital organs will be systematic, with research for inguinal adenopathy
  - research for clinical symptoms of primary infection with HIV

- evaluation of treatment safety
- Lab tests:
  - HIV serum test (with plasma to detect HIV RNA)
  - Screening for STDs (serum tests, urine, oral, genital and anal samples - see Appendix G)
  - Creatininaemia, ALT

In the event of elevated ALT during the trial, depending on the context, tests (serology or PCR) will be performed in order to detect hepatitis virus infection (A, B and/or C).

  - Urine dipstick (proteinuria, glycosuria, haematuria, leukocyturia)
  - Stored serum, stored plasma (see Appendix R)
- Dispensing bottles of Truvada<sup>®</sup>/Placebo

For annual visits at M12, M24, M36 and M48, the following tests will be performed in addition to these exams:

- CBC, platelets
- Hepatitis B serum test, for subjects without anti-HBs Ab at W-4 (for subjects vaccinated during the trial, a vaccination control will be performed with an anti-HBs Ab assay)

#### **Screening for STDs during the trial (see Appendix G):**

A reference document was drawn up with the actions to be taken as regards STDs and which is in Appendix G (exams to be performed and treatments to be proposed). The clinical symptoms of STDs will be searched for through interviews and a clinical exam at the time of each visit.

Systematic samples will be collected **every 6 months** in order to assess the incidence of STDs and the frequency of clinically unapparent forms.

### **10.7 LAST TRIAL VISIT**

When the necessary number of events has been reached (see section 14.1), a trial end date will be set by the scientific committee. The last visit for each participant will be during the protocol visit performed closest to this date.

### **10.8 VISITS IN THE EVENT OF HIV INFECTION (SEE FOLLOW-UP CALENDAR FOR PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV)**

All the HIV infected participants, including participants whose the diagnosis of HIV infection was performed at pre-enrolment or between pre-enrolment and randomization, will be followed in the trial.

In the event of an HIV infection confirmed with ELISA and Western blot, a measurement of plasma HIV-1 RNA is performed on the same sample as the serum test and on the sample from the previous visit in order to try and date the infection. For the analysis, the date of the first sample with detectable plasma HIV-1-RNA will be used. The trial treatment will be interrupted. A visit will be performed as quickly as possible (V1). CD4 T lymphocyte levels will be measured and HIV resistance genotyping will be performed. A hair sample (at least 2 cm) will be collected in order to perform ARV assays.

A biobank will be created (serum sample bank, plasma bank, whole blood in a Tempus tube and an EDTA tube) and the subject will be treated for their HIV infection in a specialized department. A first visit after HIV contamination (V1) will be performed and then as part of the trial a visit at month 6 (V2) and at month 12 (V3) will be scheduled. These exams will entail the collection of clinical events that have occurred since diagnosis with HIV infection,

the treatments taken by the participant, the measurement of CD4 T lymphocytes and plasma and cell viral load (V2 and V3 visit).

The follow-up as part of the trial of these patients will be strongly encouraged to collect information about their treatments and the efficacy of these treatments.

If necessary, a study of minority variants of resistance to NRTIs will be performed at the end of the trial in subjects infected with HIV.

### **10.9 PREMATURE DISCONTINUATION OF THE TRIAL TREATMENT STRATEGY**

The trial treatment will be prematurely interrupted under the following circumstances:

- Withdrawal of consent
- HIV infection
- Onset of an inter-current pathology requiring treatment incompatible with the trial treatment
- Impossible to continue follow-up (move to a region or country where follow-up is not possible)
- Premature discontinuation of the trial

The reasons for the discontinuation will be reported in the volunteer's eCRF.

Volunteers who no longer want to continue the trial treatment will be strongly encouraged to continue follow-up as part of the trial (since the following protocol visit is important in order to detect potential HIV infections contracted at the time of the discontinuation of treatment).

Volunteers infected with HIV will interrupt the trial treatment; they will not continue follow-up every 2 months, but will be followed at month 6 and at month 12 after the visit performed at the time of infection (see sections 10.1 and 10.8).

### **10.10 LOSSES TO FOLLOW-UP**

The address, e-mail and contact information of a person of confidence of the participants will be collected at the investigative sites and will be updated regularly. If a participant does not go to a visit, he will be quickly contacted by a support team member in order to know the reason for his absence. At least three attempts will be made to contact the participant and his person of confidence over the course of 30 days before the participant may be considered lost to follow-up.

### **10.11 WITHDRAWAL OF CONSENT**

When a subject withdraws his consent to participate in the trial, as he has the right to do at any time, no information after the date of withdrawal may be collected and recorded in the database. Similarly, no samples may be collected for research purposes as from this date.

Withdrawals of consent must be reported to the Methodology and Management Centre of the trial as soon as possible (via fax and mail). The investigator must document the date of withdrawal, possibly the reason (if known) and potential responses to questions asked of the subject in the source file.

### **10.12 PLACEMENT UNDER SUPERVISION OR GUARDIANSHIP DURING THE TRIAL**

In the event of a placement under supervision or guardianship during the trial, maintenance or withdrawal of the participant is decided case by case by the sponsor in consultation with the coordinating investigator, the concerned site's principal investigator and the Inserm SC10-US019. In case of maintenance decision in the trial, the consent of guardian or trustee is required to continue in the trial.

### **10.13 PARTICIPANT COMPENSATION**

All consultations and exams called for in the protocol will be free of charge (paid for by the Sponsor).

Subjects will be compensated in particular for transport expenses.

Volunteers participating in the pharmacokinetic study will be compensated according to the rates in force at the ANRS.

## **11. SAMPLING CIRCUIT**

### **11.1 SAMPLES FOR LAB TESTS CALLED FOR BY THE PROTOCOL**

Blood and urine samples will be collected during different visits in order to allow biological exams to be performed on-site (see participant follow-up calendar - section 10). Swab and urine samples will be performed during STD tests (see Appendix G). The transfer of sample tubes will be done according to the internal procedures at the investigative sites, controlled by the SC10-US019 team in charge of managing the trial, at the latest, at the time that the trial is started at the said sites.

### **11.2 SAMPLING FOR THE CREATION OF THE COLLECTION OF SAMPLES**

During visits (D0, M1, M2, then every 2 months, and in the event of HIV infection), blood samples will be collected in order to create serum, plasma and whole blood aliquots according to the preparation procedures described in Appendix R.

The details of the samples, in terms of volume, number of tubes collected by type of sample, is provided in the participant follow-up calendar (section 10).

A portion of the swab samples collected during the STD screening will be frozen for research at the end of the trial for HPV.

Blood and saliva samples and rectal biopsies will be performed on volunteers participating in the FTC and TDF pharmacokinetic study. The preparation procedures are described in Appendix K.

The aliquots will be identified using pre-printed labels supplied by the SC10-US019. No nominative data regarding participants will appear on them.

### **11.3 CENTRALISATION OF SAMPLES IN THE ANRS BIOLOGICAL SAMPLE BANK**

#### **11.3.1 Centralisation at the Beynost site**

The centralisation of the collection of samples in the ANRS biological sample bank is subject to the approval of prerequisites to centralisation by Common Service no. 10 (SC10-US019) of INSERM, the ANRS biological sample bank coordinator of the Beynost site, or even the Rhône-Alpes French Blood Establishment.

The laboratories in charge of preparing and temporarily storing the collections are subject to strictly respecting the conditions established by the SC10-US019, which also describe the processes for scheduling the transfer of samples to the centralisation site (Beynost site).

A collection of tight flow samples will be implemented at each site according to INSERM SC10-US019 procedures. It will be performed by a specialised transporter.



### 11.3.2 What happens to the samples

The samples centralised at the EFS are exclusively intended:

- to confirm the results obtained during the trial for the authorisation of the trial Scientific Committee,
- for studies scheduled according to the protocol during the trial,
- additional studies as part of this trial that were not initially called for in the protocol and according to the procedures established by the trial SC. For those studies that are outside of the field of research specified in the participant information leaflet, the opinion of the EC and a new participant consent form will be required.

The provision of these samples is also done according to the procedures established by the SC10-US019. Before all sample extractions for analyses, the samples to be transferred, the addressees and the deadlines will be established by the trial Scientific Committee.

At the end of the trial, i.e. on the anniversary of the date established by the Scientific Committee (see section 10.7), the biological samples kept by the EFS for the ANRS will be incorporated into the authorised ANRS biological sample bank in view of their total or partial provision, for scientific use, unless each of the participants opposes this. The samples will then no longer be available to the CMG or the CS, but will fall under the responsibility of the ANRS. The strict respect of the right of participants to oppose the further use of this biological sample is guaranteed.

## **12. UNBLINDING**

Under very exceptional circumstances, the knowledge of the type of treatment administered to a participant (Truvada® or its placebo) may be necessary to ensure his safety or that of that of a third party among his friends. Cases in which this information is required immediately, inasmuch that such as these cases are rare, in the face of an emergency situation, it is prudent only to consider the subject as someone receiving the treatment on the randomisation list.

If an investigator or an emergency physician must find out the treatment being administered in order to adapt the subject's medical treatment:

- **when a period of reflection is possible**, he must obtain the approval of the Coordinating Investigator and the Methodology and Management Centre after explaining the reasons why the blinding needed to be lifted. This agreement is confirmed with the written consent of the Coordinating Investigator and the CMG to the site investigator and leads to the lifting of the blinding.

- **in the event of an emergency**, the Inserm-ANRS, as the Sponsor of the biomedical research, has implemented with the Antipoison Fernand Widal Centre (CAP), a procedure for lifting the blinding of investigational drugs in the event of an emergency. The physician in charge of the participant will telephone the CAP (33 1 40 05 48 48). The trial participant will be informed at the beginning of the trial by the investigator that, in the event of an adverse event, he will need to contact the investigating doctor as a priority, who is the person following him as part of the trial. In the event of the absence of the investigating physician or if it is impossible to reach him/her and, in the event of an emergency, the physician treating the participant may telephone the CAP at the contact number noted on the " card of participation in the trial", which will be provided to each participant at the beginning of the trial.

## **13. ADVERSE EVENTS**

### **13.1 DEFINITIONS**

#### **13.1.1 Adverse event (AE)**

An adverse event is any harmful manifestation that appears in subjects participating in biomedical research, regardless of whether or not this manifestation is linked to the research or the investigational drug(s) on which the research is being conducted.

#### **13.1.2 Serious adverse event (SAE)**

A serious adverse event refers to an event that:

- results in death,
- is life-threatening for the person participating in the research,
- results in persistent or significant disability/incapacity,
- requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation,
- results in a congenital anomaly or birth defect,
- is a grade 4 biological event,
- is an event that does not meet the seriousness criteria listed above, but which could be considered "potentially serious", notably certain biological anomalies, and particularly the event of HIV infection with virus carrying resistance mutation to Truvada<sup>®</sup> must be considered as a Serious Adverse Event and notify as such to National Competent Authorities. The independent Data Monitoring Committee will be responsible for reviewing carefully these events.
- is a medically pertinent event according to the investigator's opinion,
- is an event requiring a medical intervention in order to prevent evolution towards the aforementioned conditions.

For example, these events could be intensive treatment in the hospital emergency room, or at the subject's home, searching for an allergic bronchospasm, a convulsive seizure, or coagulation disorders. The suspected transmission of an infectious agent via a medical product is considered a serious adverse event.

The expression, "life-threatening," is reserved for an immediate threat to life, at the time of the adverse event, and independent of the consequences of a corrective therapy or palliative care.

#### **EXCEPTIONS: SAE not requiring immediate reporting to the sponsor**

- Medical and surgical procedures (ex: surgery, endoscopy, tooth extraction, blood transfusion); only the event (if the condition is referring to a seriousness criteria listed above) that leads to the procedure should be notified to the sponsor.
- Pre-existing pathologies or pathologies detected before the first administration of the trial treatment and which do not worsen.
- Situations where a medical adverse event did not occur (ex: hospitalisation for medical or surgical treatment scheduled before the research, hospitalisation for social or administrative reasons, hospitalisation predefined by the protocol).
- Grade 1, 2 and 3 biological events (to be notified in the "adverse events" part of the e-CRF).

- Grade 4 biological events detected at the pre-inclusion visit.
- Admission to day care hospital; the patient is admitted for less than 24 hours for a non-serious medical reason (cf. aforementioned seriousness criteria).

### 13.1.3 Adverse effect of an investigational drug

Any harmful or unintended reaction to an investigational drug, regardless of the administered dose.

### 13.1.4 Unexpected adverse effect

Any adverse effect of the investigational drug which the nature, the severity or the outcome is not consistent with the information provided in the applicable reference document: Summary of the Product Characteristics (SmPC) for Truvada®.

### 13.1.5 New fact

A new fact is defined as any new safety data that could lead to a reassessment of the benefit / risk ratio of the research, or may be sufficient to consider changes in the use of investigational treatment, or in the conduct of the trial, or in the trial documentation.

## 13.2 INVESTIGATOR RESPONSIBILITIES

The investigator assesses the seriousness of each adverse event.

**Immediately and no later than within 24 hours** of the time the investigator becomes aware of them, the investigator must notify to the sponsor all serious adverse events that occur during the trial, except for those listed in the protocol or Investigator's Brochure as not requiring immediate reporting. This initial report should be notified as a written report and followed, if necessary, by complementary detailed written report(s)

The investigator must document the event to the best of his/her ability, providing, if possible, **the diagnosis** and assess the **causality** between the serious adverse event and the investigational medicinal product and/or concomitant medication and/or the research.

The investigator must ensure that all pertinent follow-up information is communicated to the sponsor within 8 days after the initial notification.

The investigator must follow the patient until resolution, stabilisation at a level deemed acceptable by the investigator, or return to the previous condition.

## 13.3 SPONSOR RESPONSIBILITIES

The Sponsor must assess the causality between the serious adverse event and the investigational medicinal product and the concomitant medication and the research.

The Sponsor assesses if the adverse reaction is expected or unexpected, using the applicable reference document (SmPC).

He/she will report, within the regulatory deadlines, all of the suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) to Eudravigilance (European pharmacovigilance database), to the National Competent Authorities and to the concerned Ethics Committee and will inform the investigators, according to the periodicity adapted by the research.

The regulatory declaration is done within a maximum of:

- 7 calendar days for fatal or life-threatening suspected unexpected serious adverse reactions. In these cases, relevant complementary information must be collected and notify within eight (8) extra-days.

- 15 calendar days for all other suspected unexpected serious adverse reactions. Similarly, relevant complementary information must be collected and notify within 8 extra-days.

In the case of a blinded trial, as a general rule, the Sponsor must declare suspected unexpected serious adverse reactions to the health authorities and the concerned Ethics Committees after unmasking the investigational drug. Therefore, it is recommended that the severity of the SAE, its expected/unexpected nature and its link of causality be assessed, in considering that the investigational drug (Truvada® or placebo) is the origin of the effect.

Two situations resulting from this unmasking are thereby possible:

a) if the drug administered is the investigational drug: the case will then be immediately declared as a suspect SUSAR,

b) if the product is a placebo: the events related to a placebo will not normally satisfy the criteria of a serious adverse effect and, consequently, do not require an immediate declaration. However, if suspected SUSARs are associated with placebo (for example, effects due to an excipient), it is the Sponsor's responsibility to declare them.

The Sponsor will also declare to the health authorities and concerned Ethics Committees any new safety fact and will send them an annual safety report, according to the required regulations.

### **13.4 EVALUATION OF THE INTENSITY OF ADVERSE EVENTS**

The investigator is asked to evaluate the intensity of the adverse events observed in the participants in the trial and to report them in the case report form, using the adverse events rating scale attached to the protocol (ANRS Severity Rating Scale for Adverse Events in Adults - Appendix Q). The intensity criteria should not be confused with the seriousness criteria, which are used as a guide to define declaration obligations.

### **13.5 EVALUATION OF CAUSALITY**

The investigator must evaluate the causal relationship between the adverse event and the investigational drug and potential concomitant treatments and the research.

In the absence of information from the investigator about the causality, the sponsor should contact him and encourage him to give its opinion on this point.

All adverse events for which the investigator or sponsor considers that a causal relationship is a reasonable possibility are considered as suspicious adverse effects. The assessment of causality by the investigator should not be minimized. If the sponsor disagrees with the assessment given by the investigator, the opinion of the investigator and the opinion of the sponsor should be both provided with the report.

### **13.6 PROCEDURES AND DECLARATION DEADLINES FOR THE INVESTIGATOR**

#### **13.6.1 Declaration procedures**

In order to respect the regulations in force regarding the declaration of serious adverse effects to the healthcare authorities, the investigator will document the event, respect the notification deadlines, and provide all of the information necessary for the analysis of this event.

All serious adverse events (SAEs) must be declared immediately and no later than within 24 hours of the time the investigator becomes aware of them, to the sponsor. The investigator sends the declaration to the sponsor by filling the section "Serious Adverse

Event" in the eCRF. An alert is immediately sent to the CMG (Inserm SC10-Us019) and to the ANRS vigilance department.

The investigator sends as well as, immediately and no later than within 24 hours of the time the investigator becomes aware, copies of the laboratory results or exam or hospitalisation reports providing information on the serious event, including pertinent negative results without failing to make these documents anonymous and recording on each page the subject ID (participant code and number):

- by fax: 33.1.45.59.51.80 or 33.1.46.58.72.93
- or by email ([catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr))

The CMG sends anonymous copies of the laboratory results or exam or hospitalisation reports within 24 hours of the time the CMG becomes aware of them by fax or by email to the sponsor's vigilance department: [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr) or fax at 33 1.53.94.60.02.

**In case of failure of the eCRF connection system**, the paper form of SAE (given during the opening visit of the site) must be filled by the investigator and sent **immediately and no later than within 24 hours** of the time the investigator becomes aware of the SAE, to the trial Project Manager, Catherine Capitant (fax : 33.1.45.59.51.80 or 33.1.46.58.72.93). The CMG reports the SAE declaration via mail or fax immediately to the sponsor's vigilance department: [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr) or fax at 33 1.53.94.60.02.

The initial declaration must be followed for pertinent additional information in 8 days in the event that the event is fatal or life-threatening, and in 15 days in other cases.

Upon receipt of the SAE alert (via eCRF or fax), the CMG reports the SAE declaration via mail or fax within 24 business hours

- to the vigilance department of the Gilead Sciences laboratories, according to the conditions established in the product supply agreement for the trial.

### 13.6.2 Declaration period

All SAEs must be declared,

- As from the date of signature of the consent form,
- During the entire duration of follow-up on the participant, as called for by the trial,
- Until 4 weeks after the end of follow-up for the participant, as called for by the trial, if it is likely to have been caused by the research and without limitation as regards duration if it is likely to have been due to the investigational drug(s) (for example, serious effects that could occur long after exposure to the drug, such as cancer or congenital anomalies).

#### **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

The adverse events experienced by the patient after the end of the trial should be notified to the sponsor if the investigator is aware of them. The investigator is not required to actively monitor participants to detect adverse events once the trial is completed, unless otherwise specified in the protocol

### 13.7 POTENTIAL RISKS RELATED TO TRUVADA®

The primary adverse effects observed with Truvada® when administered continuously are mild to moderate gastro-intestinal effects, such as nausea, diarrhoea, vomiting and flatulence.

Kidney failure is a non-inclusion criteria. Treatment will be definitively interrupted if the creatinine clearance is less than 50 ml/min.

Truvada<sup>®</sup> may be responsible for kidney failure or proximal tubulopathy without kidney failure. The onset of tubulopathy during the study will justify stopping the treatment.

Truvada<sup>®</sup> may also lead to a moderate decrease in bone mineral density during the first month of treatment, which then stabilises over time.

### **13.8 ANNUAL SAFETY REPORT**

On the anniversary date of the first authorisation provided by the Health Authorities, the sponsor will draw up a safety report, including:

- The list of serious adverse effects that could be related to the trial experimental drugs, including the unexpected and expected serious effects.
- A concise and critical analysis of the safety of patients participating in the research.

This report may be submitted to the coordinating investigator for approval.

This report is sent to the health authorities and to the concerned Ethics Committee within 60 days following the anniversary date of the first authorisation of the trial, according to the required regulations.

A list of suspected unexpected serious adverse events in other research transmitted by the Gilead Sciences laboratories will be appended to the annual safety report.

## **14. STATISTICAL ANALYSES**

### **14.1 NUMBER OF SUBJECTS**

The trial is set up as a "classic" efficacy study with a null hypothesis test and a 0% efficacy test. If the difference is significant, we will make a conclusion regarding the efficacy of the prevention, regardless of the real size of the effect. The risk reduction is estimated using a risk confidence interval obtained in the Logrank test of the comparison of the incidences between the 2 groups.

Therefore, we selected a different step than that for the iPrEx trial, in which the objective was to demonstrate that there was more than "ordinary" efficacy (> 0%), but at least 30%. In fact, it seemed to us that we were still in the stage of demonstrating the efficacy of the concept of on demand **PrEP**, and that the proof of a benefit, regardless of what it was, would be interesting. If the strategy proves to be effective on the statistical level, but insufficient for a generalisation of its use outside of the trial, other studies will need to be conducted in order to improve the proposed intermittent PrEP strategy.

The number of subjects is calculated with 2 parallel groups, Truvada<sup>®</sup> versus placebo, using a Logrank test for the comparison of the time periods of the onset of contamination in these 2 groups. Using the hypothesis of a contamination rate of 3% per year in the control group and a 50% reduction of this risk in the intervention group (or a rate of 1.5% per year), and with the estimate of 15% per year for the proportion of participants for whom follow-up will be interrupted (and censored in the analysis) for reasons other than contamination (discontinuation of participation, loss to follow-up, etc.), it is necessary, in order to demonstrate the efficacy of the intervention with a strength of 80%, to include 951 subjects per follow-up group, for 12 to 36 months, based on their censored recruitment date, spread

over a period of 24 total months. The number of "necessary" events will be a total of 64. 1902 participants will be enrolled in total (nQuery Advisor - version 6.0).

The risk of loss to follow-up will be closely monitored and analysed during the initial phase of the trial and envisioned solutions to reduce it will be proposed.

The estimate of 15% per year is based on, notably, the follow-up rate at 20 months for 1283 people participating in a cohort study of male homosexuals with a 77% incidence of HIV infection of 5.5 for 100 years-people (31).

## 14.2 INTERIM ANALYSIS

### **Paragraph added to the protocol version 7.0 of 13 January 2014 in relation to the 8<sup>th</sup> amendment.**

Interim analyses were not planned in the initial version of the protocol. It was indeed not possible at the time of initial version writing, without preliminary data on incidence of contaminations and on exposure to trial treatment, to determine the relevance and the optimal moment of a pre-defined interim analysis.

The initial phase of the trial shows that the population actually included in the trial has a high risk of STIs and this risk does not seem to decline with time of participation and that the exposure rate to trial treatment is high. The hypothesis of efficacy of pre-exposition prophylaxis of more than 50% has to be considered and tested when data accumulation is sufficient to conclude with a high probability. A single interim analysis is then planned when half of the total number of endpoints needed for final analysis are reached, namely  $n = 32$  HIV contaminations. This single interim analysis will use SJ Pocock rule's that shares equally the alpha risk between the interim and the final analysis ( $p=0.0294$  for each analysis for a global risk of 5%). In view of this, the interim analysis should allow to detect, with a 70% power, a reduction in the incidence of the HIV infection of 3 per 100 person-years (placebo arm) to 1 per 100 person-years (Truvada arm), that is 67%. In view of these new hypotheses, the interim analysis could take place when a total of 1600 person-years are reached.

This objective could be reached with a total of 900 participants included with a mean follow-up of 2 years, taking into account early discontinuations.

## 14.3 STATISTICAL METHODS

### 14.3.1 Initial phase analysis

The objective of this initial phase is to verify the feasibility of the enrolment and check the organization for the participants' follow-up as part of the study. It will also allow to evaluate the number of lost to follow-up, in order to verify the calculation of the number of subjects.

At the end of this first phase, a report will be realised and sent to the Independent Data Monitoring Committee, and also to ANSM and to Gilead Sciences Laboratory.

- Rhythm of the first 300 enrolments with the objective of recruiting 1900 participants
- Evaluation of data censure rates (estimated at 15 for 100 years-people in calculating the sample size)
- Evaluation of follow up
- Evaluation of treatment discontinuations
- Evaluation of compliance
- Evaluation of safety
- Very preliminary estimate of overall incidence of contamination (the 2 groups mixed together).

### 14.3.2 Interim and final analysis

The primary analysis will be performed as intention-to-treat; it will be conducted on all data available for all randomised participants.

A modified intention-to-treat analysis, which will notably exclude certain subjects (see paragraph 14.3.1), will be planned.

The analysis of the primary evaluation criterion will be conducted without incidence on the missing data.

An efficacy analysis while "on treatment" will also be performed.

- in censoring the data from subjects who definitively stopped the trial treatment, but who have agreed to continue to be followed as part of the trial, at the date that the trial treatment was stopped.
- in censoring the data of subjects for whom the compliance of the treatment would have been below the threshold considered insufficient, on the date when they obtained an insufficient level of compliance according to predefined thresholds.

Moreover, the incidence of HIV infection will be compared based on

- predefined levels of compliance of the trial treatment.
- predefined levels of condom use
- the use of post exposure treatment

The cumulative probabilities of the onset of events will be estimated using the Kaplan-Meier method and will be compared to a Logrank test that has been adjusted based on the stratification factor.

The quantitative variables will be described based on their mean, standard deviation, median, IQR, minimums and maximums. The comparison of means and medians will be conducted using the parametric test (Student's t-tests) or the non-parametric test (Wilcoxon test) if the normality hypothesis is not verified.

For qualitative variables, numbers and percentages by class or process will be provided. The comparison of percentages will be performed using a chi-2 test or a Fisher exact test, if at least one of the expected values based in the independence hypothesis is less than 5.

Adjusted analyses based on the inclusion criteria that have been found to be predictive of the risk of contamination with HIV in the trial will be conducted.

The analysis will be presented overall and by treatment group.

Bilateral tests will be used with a first-pass overall risk threshold of 5% for all analyses.

Analyses will be performed using SAS® software.

## 14.4 ANALYSIS PLAN

A detailed statistical analysis plan will be drawn up for the final analysis.

### 14.4.1 Analysis population

All randomised subjects are enrolled in the intention-to-treat analysis.

In the case of a potential modification to the intention-to-treat analysis, all randomised subjects will be enrolled except, notably, in certain cases:



- . the subject's withdrawal of consent at D0 (or between randomisation and D0)
- . subject for whom no trial treatment bottle has been dispensed
- . all conditions that are formally contraindicated for the trial treatment
- . all situations in which the research (trial question) absolutely does not apply
- . anticipated diagnosis of HIV infection at pre-enrolment (W-4) or at enrolment (D0).

#### **14.4.2 Description of enrolment and follow-up**

Subjects who were pre-enrolled or not enrolled in the trial will be described with the reasons for non-participation and, in particular, the reasons for the refusal of participation.

The following will be presented:

- the status of subjects in the trial (flow chart)
- the number of enrolled patients, the enrolment curve (changes in the number of patients enrolled between the first and last enrolment)
- the number of theoretical visits, corresponding to the number of enrolled patients, the number of visits actually performed, and the relationship between the two (number of visits performed/number of theoretical visits) are presented by group.
- the total duration of follow-up (total participation time for each enrolled subject, difference between the enrolment date and the date of last news as part of the trial) and the cumulative follow-up/expected cumulative duration ratio.

#### **14.4.3 Subject characteristics at baseline**

The characteristics of subjects enrolled in the analysis will be presented by the treatment group:

- respect, non-respect of eligibility criteria, reasons for non-respect (minor and major violations)
- country of recruitment
- socio-behavioural characteristics (lifestyle, employment situation, family situation, social life)
- ethnicity
- level of training
- consumption of alcohol and psycho-active substances
- sexual risk factors
- hepatitis status
- STD status
- circumcision

The randomisation balance will be verified.

#### **14.4.4 Trial treatments**

- number, duration, reasons for the treatment being stopped
- follow-up duration on the trial treatment strategy

#### **14.4.5 Analysis of the primary endpoint**

The primary endpoint is contamination with HIV-1 or 2. The onset period for contamination with HIV is defined as the time between the D0 date and the first diagnostic proof of infection with HIV-1 or 2 (positive using the latest-generation combined HIV-1 + -2 test or positive with HIV-RNA PCR-1 in the plasma).

The cumulative probabilities of HIV contamination will be estimated using the Kaplan Meier method for each group (placebo group and "on demand" antiretroviral treatment group) and

will be compared using the Logrank test adjusted for the country (bilateral test, alpha risk = 0.05).

#### **14.4.6 Analysis of secondary endpoints**

##### **14.4.6.1 Evolution of sexual behaviour**

The comparison of the evolution of sexual behaviour will be conducted based on 2 randomisation groups and according to the treatment that the participants think they are receiving. The evolution of sexual behaviour will be evaluated with the following criteria:

- . Number and type of sex partners
- . Number and type of sexual relations
- . Use of condoms during different sexual practices during last relations (evaluated every 2 months)
- . Number of unprotected anal penetrations during the past 12 months.
- . Recourse to practices to reduce risks during last relations (evaluated every 2 months): withdrawal before ejaculation, strategic positioning, serum choice, choice of circumcised partner (STDs), partner's recourse to antiretroviral treatment, recourse to post-exposure treatment.
- . Consumption of psycho-active substances (alcohol, drugs, and illegally acquired prescriptions) during last sexual relations (evaluated every 2 months) and during the past 12 months.
- . Acceptance of homosexuality by friends and physical or verbal violent experiences related to homosexuality.
- . Description of sites and means for sexual and social meetings.

The appropriation of the trial treatment programme by the participant, his feelings regarding participation in the trial (regarding stress and satisfaction, perception of being on treatment or placebo).

- . Participation in in-depth counselling interviews and focus groups.

##### **14.4.6.2 General tolerance**

For each type of event, the number and percentage of concerned subjects will also be presented based on maximum intensity and the onset period.

The number and percentage of subjects presenting with at least one adverse event will be determined based on the maximum intensity and time period of the onset.

##### **14.4.6.3 Biological tolerance**

For each biological parameter, a determination will be made regarding the percentage of patients presenting with a biological anomaly based on the intensity (ANRS rating scale of the severity of adverse events). The evolution of biological parameters as regards the baseline value will be evaluated.

##### **14.4.6.4 Treatment adherence**

It will be evaluated using different methods:

- . Self-questionnaires: Description of the number of and times the treatment was taken during the week prior to the last administration (collected before or during the protocol visits and following random contact by the support team)
- Recourse to treatment during last sexual relations (collected before or during the protocol visits)

- . Counting the treatment units which will be reported by the participant during the protocol visits (in relation to the number of treatments dispensed),

- . The hair antiretroviral assays every 4 months and in the plasma.

#### **14.4.6.5 Effect of the trial treatment on the incidence of hepatitis B**

#### **14.4.6.6 Incidence of other sexually transmitted diseases**

- . Hepatitis A and C, syphilis, chlamydia infections, gonococcus, HPV, herpes

#### **14.4.6.7 Characteristics of infection with HIV in infected subjects**

- . Frequency of HIV resistance to antiretrovirals
- . Level of plasma and cell viral load and CD4 lymphocytes at the time of infection, six months and twelve months later.
- . Onset of clinical events related to HIV.

#### **14.4.7 Predictive factors of HIV contamination**

A multi-variable analysis will be performed in order to identify predictive factors for HIV contamination.

## **15. ETHICAL AND REGULATORY CONSIDERATIONS**

### **15.1 RESPECT OF THE REGULATIONS AND RECOMMENDATIONS IN FORCE**

This trial will be performed in conformity with the protocol and:

- . the most recent version of the Declaration of Helsinki;
- . the guidelines on good clinical practice for biomedical research on medicinal products for human use, pursuant to article L. 1121-3 of the Public Health Code and described in the Appendix of the Decision of 24 November 2006;
- . the provisions established by Directives 2001/20/EC and 2005/28/EC concerning the application of Good Clinical Practice;
- . law no. 78-17 of 06/01/1978, modified last by law no. 2004-801 of 06/08/2004, the so-called "Computers and Liberties" law and implementation decree no. 2005-1309 of 20 October 2005, supplemented by the Decision of 5 January 2006 on the certification of a reference methodology (MR-001) for processing personal data operated on as part of biomedical research.

The trial received the authorisation of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) on 26 August 2011 and the favourable opinion of the Ethics Committee (EC) of Ile de France IV on 29 September 2011 (Appendices A and B).

The investigators or their representatives will respect the protocol in particular the collection of consent and the notification and follow-up of serious adverse events.

### **15.2 PROTOCOL AMENDMENTS**

All substantial modifications are the subject of a written amendment, which is submitted to the Trial Scientific Committee, the Sponsor, then, if applicable, for the opinion or information of the EC and for the authorisation or information of the AFSSAPS. In conformity with Article R. 1123-35 of the Public Health Code, substantial modifications include those with a significant impact on any aspects of the trial, notably on the protection of people, including with regard to their safety, the validity conditions of the trial and, if applicable, on the quality and safety of the tested products, the interpretation of scientific documents that

are supporting the conducting of the trial or on the procedures for conducting the trial.

After the favourable opinion of the Ethics Committee and, if applicable, the authorisation of the AFSSAPS, the amendment is signed by the Coordinating Investigator and the Sponsor, and similarly for the protocol version approved by the Ethics Committee and the competent authority.

"Non-substantial" modifications, i.e. those without a significant impact on any aspect of the trial and that do not modify the meaning of the protocol, are communicated to the EC for informational purposes and are made available to the AFSSAPS via the Sponsor.

All amendments to the protocol must be reported to all investigators participating in the trial. The investigators will respect the content.

### **15.3 DATA CONFIDENTIALITY**

Participant data collected as part of this trial will remain strictly confidential. Only the doctors and scientists representing the Sponsor and who are involved in carrying out the trial, as well as an auditor sent by the Sponsor or a representative of the Health Authorities, may have access to participant medical records. They will do so in order to verify the accuracy of the collected data or for auditing and/or inspection purposes.

The data recorded during this study will be the subject of computer processing at the INSERM SC10-US019 and at the ANRS Pharmacovigilance Department, in respecting the French law n°78-17 on Computers, Files and Liberties of 6 January 1978 modified by the law 2004-801 of 6 August 2004 and the decree n°2005-1309 of 20 October 2005, completed by the approval decision on 5 January 2006 of the reference methodology MR-001 for personnel data processing performed in biomedical research.

People participating in the trial will be informed of their rights of access, rectification and opposition, in conformity with the "Computers and Liberties" Law.

Data concerning a participant enrolled in the trial are reported in the source file before being entered into the eCRF of the participant by the investigator or a person duly authorised to do so, after each visit called for in the protocol. Only the participant number and identification code are recorded in the eCRF. Copies of the results of biological analyses performed as part of the protocol will be made anonymous (trial number and name, participant number and code, date of birth), dated and signed by the investigator or a person designated by him/her and having the required competencies, then sent by fax and mail to the methodology and management centre. All documents necessary for the documentation of a serious adverse event must also be made anonymous before being sent (fax or mail) to the methodology and management centre.

### **15.4 INSURANCE**

The Inserm-ANRS, the Sponsor of this trial, has taken out a civil liability insurance policy (see Appendix C), in conformity with the provisions of article L. 1121-10 of the Public Health Code.

### **15.5 WRITING THE FINAL REPORT**

The CMG writes up the final trial report, as well as a summary of this final report.

The final report and its summary are drawn up in conformity with the recommendations resulting from the International Conference on Harmonisation (ICH Topic E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports CPMP/ICH/137/95).

- The final report is drawn up within one year following the end of the trial (expected or early end). It is provided to the ANRS, which then makes it available to the AFSSAPS.
- The final report or the trial summary is drawn up within one year following the end of the trial (expected or early end). It is sent to the AFSSAPS by the ANRS within one year following the end of the trial in all countries where it was conducted.

## **16. PROTOCOL DEVIATIONS**

### **16.1 NON-RESPECT OF THE PROTOCOL**

The reason for the non-respect needs to be documented. The principal investigator of the site will decide the corrective measures to be taken, in agreement with the coordinating investigator of the methodology and management centre. The participant will remain enrolled in the trial and will be followed until the end of the trial, according to the calendar called for in the protocol.

### **16.2 NON-ADHERENCE**

The reason for non-adherence in the trial must be documented in the medical record and case report form of the subject. The subject will remain enrolled in the trial and will be followed until the last visit called for by the protocol.

## **17. TRIAL MONITORING**

### **17.1 SCIENTIFIC MONITORING**

#### **17.1.1 Composition**

The Scientific Committee will function according to the ANRS procedures in force. The SC consists of the following people: Jean-Michel Molina (Chairperson), Marc Wainberg, Benoit Trottier, Cécile Tremblay, Jean-Guy Baril, Gilles Pialoux, Laurent Cotte, Antoine Chéret, Eric Cua, Michel Besnier, Willy Rozenbaum, Christian Chidiac, Constance Delaugerre, Nathalie Bajos, Julie Timsit, Gilles Peytavin, Julien Fonsart, Isabelle Durand-Zaleski, Jean-Pierre Aboulker, Bruno Spire, Marie Suzan-Monti, Gabriel Girard, Jean-Marie Le Gall, Marie Preau, Catherine Capitant, Lucie Marchand, Véronique Doré, Isabelle Porteret, Marie-Christine Simon, Isabelle Charreau, Joanne Otis, France Lert, a representative of the ANRS clinical trial safety department and a representative of Gilead Laboratories (non-voting member).

#### **17.1.2 Meeting periodicity**

The Scientific Committee meets before the opening of clinical sites, then regularly until the end of the trial.

An extraordinary meeting may, at any time, be convened at the discretion of the Scientific Committee Chairperson, at the request of the Sponsor, or at the request of one or more of its members.

After each meeting, a session report is drawn up by the Project Manager in collaboration with the Scientific Committee Chairperson. The report is sent to the members of the Scientific Committee and to people invited during the meeting.

### **17.1.3 Role**

The Scientific Committee is responsible for reviewing the scientific, methodological and ethical problems posed by the trial. It is the authority in terms of the decision. It provides information for all participants and oversees the application of rules for publishing the results.

It ensures the proper functioning of the trial and the respect of the protocol, and verifies its ethics. It receives its information from the methodology and management centre on the progress status of the trial and any problems encountered. It decides whether all pertinent modifications to the protocol are necessary in order to continue the trial. In the event that enrolments are too slow, too many subjects are lost to follow-up, there are too many protocol violations, or for medical and/or administrative reasons, the Scientific Committee may decide to modify or interrupt the trial.

The scientific value of the trial data and material falls under the responsibility of the trial Scientific Committee. All projects using biological data and samples from the trial not indicated in the protocol, all ancillary study projects, whether they originate from members of the Scientific Committee or external investigators, must be submitted in writing to the SC, which will issue an opinion on the scientific, ethical, and technical aspects, and it will submit it to the Sponsor and the Chairperson of the concerned competent authority. If approved, the project will be the subject of a protocol amendment and will obligatorily be accompanied by an information leaflet for participants; however, it will only be applicable to projects directly related to this trial.

The Scientific Committee is responsible for the scientific communication of the trial (see section 19) and access to data and biological samples (see section 20). The Scientific Committee validates the annual safety report addressed to the AFSSAPS and EC.

## **17.2 INDEPENDENT DATA MONITORING COMMITTEE**

### **17.2.1 Composition**

An Independent Data Monitoring Committee will play an essential role in this trial and will function according to the ANRS procedures in force; it will be made up of the following members: an epidemiologist statistician, Dominique Costagliola, a clinician, Yazdan Yazdanpanah, a pharmacologist, Anne-Marie Taburet, a Canadian social sciences researcher, Vinh-Kim Nguyen, and a member of an HIV association, Corinne Taéron.

### **17.2.2 Meeting periodicity**

The Independent Data Monitoring Committee meets regularly during the entire duration of the trial.

The IDMC may also be convened during the trial, after receiving the approval of the Scientific Committee, and may be called for by the Sponsor, Coordinating Investigator, Methodology and Management Centre, or one of the other investigators, regarding any questions on the scientific and ethical integrity of the trial.

### **17.2.3 Role**

This Committee plays a consultative role for the Sponsor, Coordinating Investigator and the Scientific Committee.

It must make contact with the independent committees of other PrEP trials underway.

It must monitor, during the entire duration of the trial the safety and protection of participants, as well as the scientific integrity of the trial.

The Independent Data Monitoring Committee for the trial, formed for the requirements of the study, will have access during the trial to uncoded intermediate data and results by treatment group, as well as to all other information justifying review during the study.

It is responsible for reviewing, in complete confidentiality, the efficacy and safety data and for providing the Scientific Committee with clarifications during its decisions as to whether to continue or interrupt the trial. It may only request that an intermediate statistical analysis be performed.

It will be particularly responsible for careful monitoring for the event of HIV infection with virus carrying resistance mutations to antiretroviral therapy.

A charter of data which will be regularly reviewed by the Independent Data Monitoring Committee will be drawn up during the first meeting of the IDMC before the beginning of the trial.

The opinion of the Independent Data Monitoring Committee is sent in writing to the Chairperson of the Scientific Committee. The Sponsor will regularly send the opinion to the Ethics Committee and the competent administrative authorities one of whom is the Afssaps and also as part of the annual trial safety report. A copy is sent to the Project Manager of the Methodology and Management Centre for archiving.

### **17.3 TRIAL METHODOLOGY AND MANAGEMENT CENTRE**

The Sponsor, the Inserm-ANRS, will delegate the Methodology and Management Centre, Common Service no. 10 (SC10-US019) of INSERM (Director: Jean-Pierre Aboulker) to manage the trial.

The SC10-US019 brings its scientific and technical expertise in biomedical research and is responsible for conducting the trial while respecting the regulations in force under Good Clinical Practice. As such, it will be the authorised manager of all of the trial data, for which it must guarantee their security, integrity and validity.

The project team is made up of a methodologist, a project manager, a statistician, a data manager, assistance and clinical research assistants.

In practice, the SC10-US019 project manager responsible for the trial implements the trial, conducts the trial data monitoring according to a pre-established monitoring plan (see section 18.2), creates and manages the database and performs the statistical analysis of the data (analysis of socio-behavioural self-questionnaires will be performed by the INSERM 912 Unit – ORS PACA). It coordinates the functioning of the investigating centres (clinical departments, hospital pharmacies and related biological analysis laboratories). It regularly informs the Scientific Committee of the trial progress, prepares meetings for the Scientific Committee and Independent Monitoring Committee and the general assemblies for investigators. It actively participates in communicating and publishing the results of the trial.

## **18. CONTROL AND MANAGEMENT OF TRIAL DOCUMENTS AND DATA**

### **18.1 TRANSMISSION OF DATA TO THE TRIAL MANAGEMENT CENTRE**

The data is collected in the electronic case report form, which is the responsibility of the principal investigator at each site.

All advice, facilitating the completion of the electronic CRF, the management and logistics of the study is provided to the investigator at the time of the opening of the site.

All sections of the electronic CRF need to be completed based on the medical file by the investigating doctor or his/her representative, specifically designated over the course of

the patient's visits (however, the data collected will remain the responsibility of the principal investigator of the site).

The sections of the electronic CRF related to each visit must be completed within 10 days after the participant visit.

Anonymous copies of the results of clinical exams or biological exams must also be addressed via mail or fax to the CRA or Project Manager of the Methodology and Management Centre within 10 days after the participant visit. These copies must be signed and made anonymous using the number and name of the trial, the code and number of the participant and indicating the date and signature of the investigator or the person designated by him/her and in possession of the required competencies. In the case of a positive HIV test, the results must be sent as soon as possible to the Methodology and Management Centre (within 4 days maximum).

At the end of the trial, all unused materials will be recovered or destroyed by the CRA during the trial closure visit at the site.

## 18.2 MONITORING VISITS

The trial is monitored with visits to the sites, the transmission of mail and faxes and regular telephone calls.

At each investigation site, the Project Manager or Clinical Research Associate of the SC10-US019 systematically performs a trial kick-off visit, regular monitoring visits during the trial and a closure visit for the site at the end of the trial. These visits concern the clinical department, hospital pharmacy and laboratory responsible for creating the biological sample banks. A first monitoring visit will be performed within a reasonable amount of time after the first enrolment at each of the sites. During the trial, the monitoring plan will be adapted based on requirements, notably in order to increase the frequency of visits to sites where there are difficulties carrying out the trial.

Visits during the trial are aimed at verifying that:

- the trial is being conducted in conformity with the protocol and Good Clinical Practice and, in particular:
  - that the informed consent forms have indeed been dated and signed by the investigator and the patient before any exams required by the protocol are performed;
  - that all serious adverse events have indeed been declared;
- that the data collected in the case report forms match the source files.

The data of the people participating in the trial will be consulted in respecting confidentiality and professional non-disclosure.

Verifications will be conducted on:

- 100% of regulatory data: informed consent and serious adverse events;
- 100% if the following data: subject identification, eligibility criteria, start and end dates of participation in the trial, visit dates, HIV, HBV and HCV serum tests, adverse events, prophylactic treatments for HIV-1 infection, counting the tablets remaining in the bottles returned by the participants.



### **18.3 SPONSOR AUDIT AND INSPECTION BY THE HEALTHCARE AUTHORITIES**

An audit may be conducted at any time by people mandated by the Sponsor and independent of the trial and audited systems. The objective is to ensure the quality of the trial, the validity of its results, and the respect of the laws and regulations in force.

For the same purposes, an inspection may be conducted, at any time, by the representatives of the competent health authorities.

By signing this protocol, the investigator has authorised access to the trial files and medical files to the auditors sent by the Sponsor and to the inspectors of the Health Authorities.

The auditors or inspectors are bound by professional non-disclosure and can in no case disclose information that is personal in nature and of which they come to have knowledge.

### **18.4 ARCHIVING AND STORING DOCUMENTS AT THE END OF THE TRIAL**

All documents related to the trial will be archived for 15 years after the end of the trial by the investigative sites and the sponsor.

Copies of the consent forms for the Sponsor will be kept in a sealed envelope by the site investigator on which the participant ID of the corresponding site will be recorded.

Investigators will make sure that the source files and notably the medical files will be available during this trial archiving period.

No trial documents should be destroyed by an investigating site after this deadline without the prior written consent of the Sponsor or its representative.

## **19. SCIENTIFIC COMMUNICATIONS**

All written or oral communications based on the trial data will need to receive the prior consent of the Coordinating Investigator and the trial SC, in respecting the agreements made between the Sponsor and the pharmaceutical laboratories. The SC will receive, from the CMG that is responsible for the statistical analysis of all data generated by the trial, in application of the protocol and its amendments, a written report, which will be submitted to it for its approval.

The Scientific Committee designates the drafting committee(s) responsible for preparing scientific articles and communications based on the report drawn up by the CMG.

The final version of scientific articles and communications must be approved by the Scientific Committee. The SC will ensure, if applicable, the application of special clauses in the agreement between the ANRS and industry partners regarding the publication of the trial results.

## **20. ACCESS TO DATA AND BIOLOGICAL SAMPLES**

All of the material collected in application of the protocol, i.e. the trial data and biological samples, is placed, as from the start of the trial, under the responsibility of the CMG, which is responsible for the study methodology and management. It shall remain under its protection for the entire duration of the trial and afterwards, following the dissolution of the Scientific

Committee, unless contrary provisions are made by ANRS. All use of the biological material as part of the trial that is not in the protocol, its appendices, and amendments must be the subject of a request according to the procedures described in section 17.1 (Scientific Committee).

At the end of the trial, i.e. on the anniversary of the date set by the Scientific Committee (see section 10.7), the biological samples kept by the French Blood Establishment of Beynost (see section 11) on behalf of the ANRS will be included in the collection of authorised samples, unless opposition is expressed by each of the participants. The samples will then no longer be available to the SC10-US019 or the Scientific Committee, but will fall under the responsibility of the ANRS.

The transfer of all or part of the trial database to industry partners will be performed, if applicable, according to the terms of the trial collaboration contract signed between these partners and the ANRS before the beginning of the trial.

## **21. INVESTIGATOR OBLIGATIONS**

In conformity with Good Clinical Practice aimed at guaranteeing the quality of the trial, each investigator shall:

- respect the rights of participants and guarantee their safety and well-being,
- ensure his/her availability and that of his/her team,
- ensure that his/her possibilities for recruitment are compatible with conducting the trial,
- to take responsibility for organising the technical structures for implementing specific circuits for the trial (consultations, samplings) and the archiving of documents during the trial and for 15 years after the end of the trial,
- to collect and archive the written consent of participants in a safe place,
- to ensure the respect of the protocol and to oversee the quality of the collection of data in the case report form, and their regular transmission to the SC10-US019 within the predetermined deadlines (10 days after the participant visit) and according to the procedures defined by the SC10-US019,
- to immediately inform the SC10-US019 in the event that a serious adverse event occurs during the trial, according to the procedures described in the protocol (see section 13.6),
- to allow for the regular monitoring of the trial by a representative of the SC10-US019 who needs to have access to the source documents of participants in order to validate the data collected in the case report forms. At any time, the project manager or coordinating investigator may be contacted for any questions regarding the protocol, its practical application or the actions that need to be taken in view of certain events,
- to accept the potential audit of the trial directly by the sponsor or, with his/her authorisation, by other bodies,
- to agree to the inspection of the trial by the Health Authorities who are authorised to do so.

## **22. ANCILLARY STUDIES**

As part of this trial, several specific studies will be performed on sub-groups of subjects:

### **22.1 PHARMACOKINETIC STUDY OF FTC AND TDF IN PLASMA, TOTAL BLOOD, PBMC, SALIVA AND RECTAL SAMPLES (ancillary study proposed before randomisation – 12 volunteers).**

This ancillary study will be proposed to participants during pre-enrolment in the main study. Volunteers will be asked to give blood and saliva samples at several different times (0, 30 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h) after a single dose of 2 tablets of Truvada<sup>®</sup>. Each subject will also have 2 sets of rectal biopsies: 1 set (6 biopsies) before taking the drug and 1 set (8 biopsies) at a time point after taking the 2 two Truvada<sup>®</sup> tablets.

This study is aimed at measuring TDF and FTC concentrations in rectal biopsies at different times after taking a Truvada<sup>®</sup> tablet, to be compared to plasma, total blood, PBMC and saliva levels (see Appendix K).

### **22.2 STUDY OF THE PERMISSIVENESS TO HIV-1 IN RECTAL TISSUE**

A study will be conducted to measure the infectability of rectal tissue with HIV based on observed concentrations of TDF and FTC in rectal biopsies performed in the pharmacokinetic study (see Appendix L).

### **22.3 ANAL CYTOLOGY STUDY AND DETECTION OF HPV**

The objective of this study is to perform an anal cytology in 200 participants and to describe the characteristics of the HPV infection in this population. Anal cytological smears will contribute to the detection of lesions, document the relation between HPV infection and anal cytology and possibly estimate the positive predictive value of detecting high risk HPV infections on the development of lesions (see appendix I).

### **22.4 STUDY OF ANTIRETROVIRAL CONCENTRATIONS IN THE HAIR OF PARTICIPANTS INFECTED WITH HIV**

These concentrations (sample assay at the nearest visit of the diagnosis of HIV infection) will be compared to the concentrations of paired control subjects as part of a case-control study (see Appendix J and R).

### **22.5 COSTS STUDY**

The results will be presented in terms of the cost per avoided contamination (trial data) and in terms of the cost per additional year of life and according to QALY (trial and model data). The reference strategy in the two cases will be the absence of PrEP (see Appendix L).

### **22.6 SOCIO-BEHAVIOURAL STUDY (QUALITATIVE SECTION)**

A qualitative study will be conducted to explore **the motivations, difficulties, behaviour and expectations of participants in the trial** (study on 30 subjects requiring the recruitment of at least 60 participants)(see Appendix F).

### **22.7 STUDY OF MINORITY VARIANTS OF RESISTANCE TO NRTIS**

A study of minority variants of resistance to NRTIs will be performed at the end of the trial in subjects infected with HIV (see Appendix N).

### **22.8 STUDY OF THE ROLE OF GENETIC MARKERS ON THE RISK OF HIV INFECTION**

The role of genetic markers on the risk of infection with HIV (HLA, CD4 polymorphism, CCR5) and on interference with the metabolism of antiretrovirals, will be evaluated with a case-control study at the end of the trial (see Appendix O).

## **22.9 STUDY OF TRANSCRIPTOME IN UNINFECTED AND INFECTED EXPOSED SUBJECTS**

This study is aimed at identifying **genomic signatures associated with protection against infection with HIV-1** by analysing the transcriptome in uninfected and infected exposed subjects using a case-control study at the end of the trial (see Appendix P).

### **23. BIBLIOGRAPHIC REFERENCES**

1. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, et al. Population based HIV incidence in France 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2010; 10:682-7.
2. Cazein F, Lot F, Pillonel J, et al. Surveillance de l'infection à VIH-Sida en France, 2009. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2010, 45-46 : 467-72.
3. Velter A, Barin F, Bouyssou A, et al. Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, Prevagay 2009. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 2010, 45-46 : 464-66.
4. Boulos D, Yan P, Schanzer D et al. Estimation of HIV prevalence and incidence in Canada. *Can Commun Dis Rep* 2006, 32 :165-74.
5. Alary, M., et al. Persistent Increase in Risky Sexual Behaviour but Stable Seroincidence Among MSM in Montréal. (CAHR, Abstract 202) *Can J Infect Dis* 2003; 14:42A
6. Lavoie, E., et al. Determinants of HIV Seroconversion Among Men Who Have Sex With Men in a Low HIV Incidence Population in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapies Sexually Transmitted Diseases, January 2008, 35, 25-29.
7. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec. Année 2009. Faits saillants. Accessible à [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section documentation, rubrique publications. Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010.
8. Youle M, Wainberg MA. Pre-exposure chemoprophylaxis as an HIV prevention strategy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2003, 2, 102-5.
9. Peterson L et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: A phase 2, double-blind randomized placebo-controlled trial. *PLOS Clinical trials* 2007 2 (5) e27
10. Guest G, Shattuck D, Johnson L et al. Changes in sexual behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sexually Transmitted Diseases* 2008, 12:1002-8.
11. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Forhlich J, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV-infection in women. *Science* 2010, 329:1168-74.
12. Grohskopf L, Gvetadze R, Pathak S, et al. Preliminary analysis of biomedical data from the phase II clinical safety trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (Prep) among US men who have sex with men. Presented at the XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010 Vienna Austria. FRLBC102.
13. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*, 2010;363:2587-99.
14. Wainberg M. Drugs that prevent HIV infection. *Nature* 2011, 469: 306-7.
15. FHI statement on the Femp-prep HIV prevention study. April 18, 2011. accessed on April 24 at [www.fhi.org](http://www.fhi.org)
16. Garcia-Lerma et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily of intermittent prophylaxis with Emtricitabine and tenofovir. *PLOS Medicine* 2008, 5 : 291-299.

17. Garcia-Lerma et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Science Translational Medicine*, 2010; 2; 14ra4
18. Garcia-Lerma et al. Efficacy of intermittent prophylaxis with tenofovir and emtricitabine against rectal SHIV transmission in macaques and relationship to systemic and mucosal drug levels. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 83.
19. Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodoro F, Puig J, et al. 2005. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 1907-1914
20. Wang LH, Begley J, St Claire RL 3rd, Harris J, Wakeford C, et al. (2004). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of Emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20 :1173-1182
21. Hawkins T, Veikley W, St Claire RL3rd, Cuyler B, Clark N, et al. (2005). Intracellular pharmacokinetics of tenofovir diphosphate, carbovir triphosphate and lamivudine triphosphate in subjects receiving triple-nucleoside regimens. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 39 : 406-411
22. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Extracellular and intracellular tenofovir DF and emtricitabine exposure in mucosal tissue after a single dose of fixed-dose TDF/FTC : implications for pre-exposure prophylaxis. Presented at the XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010 Vienna Austria. THBS0305.
23. Liu A, Vittinghoff E, Gandhi M, et al. Validating measures of tenofovir drug exposure in US pre-exposure prophylaxis trial. Presented at the 17<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. February 16-19, 2010, San Francisco CA, USA. Abstract 86.
24. Liu A. Validating measures of tenofovir drug exposure in a US pre-exposure prophylaxis trial. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 86.
25. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Oct;8(10):1079-92.
26. Jackson JB et al. A phase I/II of nevirapine for pre-exposure prophylaxis of HIV-1 transmission in uninfected subjects at high risk. *AIDS* 2003, 17 , 547-553.
27. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, Mirochnick M, Nakabiito C, Fleming T, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1 infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999, 13 : 479-486
28. Mirochnick M, Fenton T, Cagnier P, Pav J, Gwynne M, Siminski S, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women in their neonates. *J Infect Dis* 1998, 178 : 368-374
29. Lamson MJ, Cort S, Sabo JP, MacGregor TR, Keirns JJ. Effects of gender on the single and multiple dose pharmacokinetics of nevirapine. *Pharmacol Res* 1995, 12 : S101
30. Pozniak al et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve subjects *J. of AIDS* 2006, 5, 535-40.

31. Veazey R, et al. Protection of rhesus macaques from vaginal infection by maraviroc, an inhibitor of HIV-1 entry via the CCR5 coreceptor. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 84LB.
32. Brown K, et al. Antiretroviral for prevention. Maraviroc exposure in the semen and rectal tissue of healthy male volunteers after single and multiple dosing. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 85.
33. Wimonasate W. et al. – Successful start of a preparatory HIV cohort study among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand : preliminary baseline, follow-up and HIV incidence data, XVII International AIDS CONFERENCE 3-8 August 2008 Mexico City abstract MOACO 105.
34. F. Van Griensen – Sex predictability, sex spacing and the feasibility of intermittent pre-exposure chemoprophylaxis (iPrEP) to prevent HIV infection among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand – XVII International AIDS CONFERENCE 3-8 August 2008 Mexico City, abstract LPPE 1164
35. A dose escalation study of tenofovir DF in HIV-infected patients. Gilead 601 study. Data on file Gilead.
36. The Temaa ANRS 12109 study group. Tolerance and viral resistance after single dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *AIDS* 2009, 23: 825-33.
37. Dominguez S, Ghosn J, Peytavin G, et al. Efficacy and safety of tenofovir double dose in treatment experienced HIV-infected patients. The TENOPLUS study. *J Med Virol* 2007, 79; 105-10.
38. Duval X, Peytavin G, Breton G, et al. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-infected patients treated with indinavir/ritonavir combination. *AIDS* 2007; 21: 106-8.
39. Pruvost A, Théodoro F, Agrofoglio L, Negredo E, Bénech H. Specificity enhancement with LC-positive ESI-MS/MS for the measurement of nucleotides: application to the quantitative determination of carbovir triphosphate, lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate in human peripheral blood mononuclear cells. *J Mass Spectrom.* 2008 ;43:224-33.
40. Pavie J, A. Rachline, B. Loze, L. Niedbalski, W. Rozenbaum, JM Molina and F. Simon.. Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting. *PLoS One.* 2010 Jul 19;5(7):e11581
41. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM Jr et al. Project RESPECT study group. Efficacy of risk reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases; a randomized trial. *JAMA* 1998, 280:1161-7.
42. Department of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. December 17, 2010, 59;RR-12.
43. Baeten J, Celum C. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention among heterosexual African men and women : the Partners PrEP Study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy; July 17-20, 2011. Abst. MOAX0106.

44. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Smith DK et al. Daily oral antiretroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active young adults in Botswana : results from the TDF-2 study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy; July 17-20, 2011. Abst. WELBC01.



## APPENDICES

- Appendix A: Opinion of the EC
- Appendix B: Competent authority Authorisation
- Appendix C: Insurance
- Appendix D: Participant information leaflet and form for collecting consent
- Appendix E: Reference document for counselling in the ANRS IPERGAY trial
- Appendix F: Socio-behavioural study – Thematic schedule of qualitative interviews –  
Enrolment procedure
- Appendix G: Screening and treatment of STDs during the trial
- Appendix H: Actions to be taken in the event of accidental exposure to HIV
- Appendix I: Anal cytology study and detection of HPV
- Appendix J: Measurement of hair concentrations
- Appendix K: Pharmacokinetic study protocol
- Appendix L: Rectal tissue HIV-1 permissibility study protocol
- Appendix M: Costs evaluation
- Appendix N: Study protocol on the minority variants of resistance to NRTIs in subjects  
infected with HIV
- Appendix O: Study protocol on the role of genetic markers on the risk of HIV infection and  
interferences with the metabolisation of antiretrovirals
- Appendix P: Study protocol on transcriptome in uninfected and infected exposed subjects.
- Appendix Q: Rating scale for the severity of adverse events in adults
- Appendix R: Biobank, schedule of stored samples in IPERGAY ANRS trial
- Appendix S: List of investigative sites expected for the initial phase

## APPENDIX A: OPINION OF THE EC

### Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

**Hôpital Saint-Louis**  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tel : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
[cpp.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpp.iledefrance4@orange.fr)

**Président :**  
Pr O. CHASSANY  
**Vice-présidente :**  
Mme C. MASCRET  
**Secrétaire général :**  
Pr L. MIRO  
**Secrétaire général adjoint :**  
Pr P. CHAUMET RIFFAUD  
**Trésorier :**  
J-P CESARINI

**Membres du Comité:**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
P. CHAUMET-RIFFAUD  
J-P. CESARINI  
M-H DIZIER  
D. SMADJA  
C. CAEN  
B. PAPP  
E. CAROSELLA  
F. ADNET  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
I. DEBRIX  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
L. MIRO  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
**Assoc. de maladies et  
d'usagers**  
M. TROUGOUBOFF  
M. BERNARD-HARLAUT

Paris, le 29 septembre 2011

ANRS  
Mme Lucie MARCHAND  
101, rue de Tolbiac  
750 13 Paris

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 iPERGAY</b>
Réf. AFSSAPS :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a été saisi en date du 28 juillet 2011 (date de recevabilité) d'une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antiretroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada. »**

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 28 juillet 2011 et a émis un demande motivée d'informations complémentaires.

**Membres présents :** M M. Borand (II), Dr E. Carosella (I), Mme M. Astrie-Bellick (I), Mme M. Bernard-Harlaut (II), Mme P. Aubry (II), M J.C Krzywkowski (II), Pr F. Adnet (I), Dr J.P Cesarini (I), Dr P. Chaumet-Riffaud (I), M L. Miro (II).


Le Comité a ré-examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 29 septembre 2011  
**Membres présents :** M M. Borand (II), Dr E. Carosella (I), Mme M. Astrie-Bellick (I), Mme M. Bernard-Harlaut (II), Mme C. Mascret (II), M P.A Dumas (II), Pr F. Adnet (I), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Pr O. Chassany (I), Mme M. Trougouboff (II), Mme B. Lehmann (I), M B. Papp (I), Dr D. Smadja (I), Pr L. Miro (II), Dr D. Smadja (I).

**Les informations complémentaires ayant été fournies,  
le Comité émet un avis favorable en date du 29 septembre 2011.**

**Motivation de l'avis :**

1. Il s'agit d'une alternative thérapeutique potentiellement utile.
2. Le rapport bénéfice/risque est favorable et la méthodologie adéquate.
3. La note d'information et le consentement sont appropriés et compréhensibles

Pr Olivier CHASSANY  
Président

- 
- Courrier de demande d'avis du 01/07/2011
  - Formulaire de demande d'avis du 01/07/2011
  - Document additionnel du 01/07/2011
  - Reçu EudraCT
  - Protocole version 3.0 du 01/09/2011
  - Résumé version 3.0 du 01/09/2011
  - RCP Truvada 200mg/245mg comprimés pelliculés du 26/11/2010
  - Notice d'information et consentement version 3.0 du 01/09/2011
  - Note d'information et consentement sous-étude pharmacocinétique version 3.0 du 01/09/2011
  - Attestation d'assurance du 29/06/2011
  - Justification de l'adéquation des moyens
  - Liste des investigateurs version 1.0 du 01/07/2011 + CV
  - Questionnaire Ipergay (inclusion ; M2-M10---M14-M16...; M12-M24) version du 13/07/2011
  - Votre courrier de réponse du 01/09/2011
  - Courrier de Pr Molina du 31/08/2011
  - Modifications apportées au protocole version 1.0 du 01/07/2011

**Comité  
de  
Protection  
des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tel : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.9H  
cod.iledelfrance4@orange.fr

**Président :**  
Pr O. CHASSANY  
**Vice-présidente :**  
Mme C. MASCRET  
**Secrétaire général :**  
Pr L. MIRO  
**Secrétaire général adjoint :**  
Pr P. CHAUMET RIFFAUD  
**Treasorier :**  
J-P CESARINI

**Membres du Comité:**  
**Collège I**

**Médecins et chercheurs**

O. CHASSANY  
P. CHAUMET-RIFFAUD  
J-P. CESARINI  
M-H DIZIER  
D. SMADJA  
C. CAEN  
B. PAPP  
E. CAROSELLA  
F. ADNET

**Pharmacien hospitalier**

B. LEHMANN

**Infirmière**

C. DELETOI-LIE-LANDRE  
M. ASTRIC-BELICK

**Collège II**

**Questions éthiques**

L. MIRO  
J.-C. KRZYWKOWSKI

**Psychologue**

L. LACOSTE

**Travailleur social**

V. BORAND

**Compétence juridique**

C. MASCRET

P. A. DUMAS

P. AUBRY

**Assoc. de maladies et  
d'usagers**

M. TROUGOUBOFF

M. BERNARD-HARLAUT

Paris, le 26 janvier 2012

ANRS  
Mme Lucie MARCHAND  
101, rue de Tolbiac  
750 13 Paris

**Amendement**

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. AFSSAPS :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 09 novembre 2011 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada. »**

Cet amendement a pour but la validation des documents remis aux participants de l'essai avant leur diffusion.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 24 novembre 2011 et a émis une demande motivée d'informations complémentaires

**Membres présents :** Mme M. Trougouboff (II), M B. Papp (I), Dr J-P. Cesarini (II), Me C. Deletolle (I), Mme L. Lacoste (II), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Dr C. Caen (I), Dr D. Smadja (I), Mme M-H Dizier (I), Mme C. Mascret (II), Mme M. Bernard-Harlaut (II).

**Les informations complémentaires ayant été fournies le Comité émet un avis favorable à l'amendement**



Pr Olivier CHASSANY  
Président

- Votre courrier du 09/11/2011
- Documents pour les participants
- Votre courriel de réponse du 20/01/2012

**Comité  
de  
Protection  
des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Mme L. DA SILVA  
Tel : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
cpp.iledefrance4@orange.fr

**Président :**  
Pr O. CHASSANY  
**Vice-présidente :**  
Mme C. MASCRET  
**Secrétaire général :**  
Pr L. MIRO  
**Secrétaire général adjoint :**  
Pr P. CHAUMET RIFFAUD  
**Trésorier :**  
J-P CESARINI

**Membres du Comité:**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
P. CHAUMET-RIFFAUD  
J-P. CESARINI  
M-H DIZIER  
D. SMADJA  
C. CAEN  
B. PAPP  
E. CAROSELLA  
F. ADNET

**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
I. DEBRIX

**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
L. MIRO  
J.-C. KRZYWKOWSKI

**Psychologue**  
L. LACOSTE

**Travailleur social**  
M. BORAND

**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS

**Assoc. de maladies et  
d'usagers**  
M. TROUGOUBOFF  
M. BERNARD-HARLAUT

Paris, le 29 mars 2012

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101, rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

**Amendement n°2**

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. AFSSAPS :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 09 février 2012 concernant le projet de recherche intitulé :

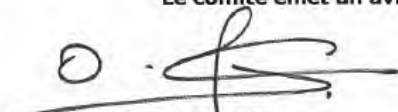
**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antiretroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

Cet amendement porte sur :

- le changement de la promotion de l'essai. ANRS est devenue une agence autonome de l'INSERM au 01/012012.
- La suppression des pays dans le titre
- L'ajout d'une sous étude
- La rectification de l'annexe G et de l'annexe K
- L'ajout du Pr Chidiac et la suppression du Dr Gallien dans le conseil scientifique.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 29 mars 2012.  
**Membres présents :** Pr O. Chassany (I), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Dr J-P. Cesarini (I), Mme M-H Dizier (I), Mr B. Papp (I), Dr D. Smadja (I), Mme B. Lehmann (I), Mme C. Deletoille (I), Mme L. Lacoste (II), Mme C. MASCRET (II), Mme M. Bernard-Harlaut (II).

**Le comité émet un avis favorable à l'amendement n°2.**



**Pr Olivier CHASSANY**  
**Président**

- Votre courrier de demande d'avis du 09/02/2012
- Votre courrier de complément d'information du 12/03/2012
- Modifications apportées à la note d'information version 4.0 du 08/02/2012
- Attestation d'assurance du 16/03/2012 (titre modifié)
- Formulaire de demande de modification du 08/02/2012
- Courrier de Pr Molina du 10/02/2012
- Request for authorisation of a clinical trial non daté
- Protocole version 4.0 du 08/02/2012
- Documents relatifs au changement de promotion
- Notice d'information et consentement version 4.0 du 08/02/2012
- Résumé version 4.0 du 08/02/2012
- CD ROM

**Comité  
de  
Protection  
des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du côté Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**

Mme I. SCAGLIA  
Mme L. DA SILVA  
Tél. : 01.47.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
cpp.iledefrance@orange.fr

**Président :**

Pr P. CHAUMET-RIFFAUD

**Vice-président :**

M. Marc BORAND

**Secrétaire générale :**

Mme M. ASTRIE-BELICK

**Secrétaire générale adjointe :**

Mme B. LEHMANN

**Treasorier :**

Pr O. CHASSANY

**Treasorier Adjointe :**

Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**

**Collège I**

**Médecins et chercheurs**

O. CHASSANY

P. CHAUMET-RIFFAUD

J.-P. CESARINI

E. CAROSELLA

S. KLOUCHE

M.-H. DIZIER

B. PAPP

F. ADNET

P. GOLDSCHMIDT

**Pharmacien hospitalier**

B. LEHMANN

**Infirmière**

C. DELETOILLE-LANDRE

M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**

**Questions éthiques**

J.-C. KRZYWKOWSKI

**Psychologue**

L. LACOSTE

**Travailleur social**

M. BORAND

**Compétence juridique**

C. MASCRET

P. A. DUMAS

P. AUBRY

M. BOUCHIER

**Associations de maladies  
et d'usagers**

M. BERNARD-HARLAUT

M. TROUGOUBOFF

Paris, le 29 juin 2012

**ANRS  
Mme Lucie MARCHAND  
101 rue de Tolbiac  
75013 PARIS**

**Amendement n°3**

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. AFSAPS :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 14 juin 2012 concernant le projet de recherche intitulé :

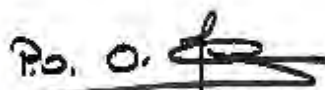
**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

Cet amendement a pour objectif la mise en place de documents de communication pour le recrutement dans l'essai.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 28 juin 2012.  
Membres présents : Pr O. Chassany (I), Dr J.-P. Cesarini (I), Dr E. Carosella (I), Dr S. Klouche (I), Mme C. Daktaïlle (I), Pr F. Adnet (I), Mme M. Astrie-Bellick (I), Mme L. Lacoste (II), Mr M. Borand (I), Mme C. Mascret (II), Mr P. A. Dumas (II), Mme M. Trougouboff (II).

**Le Comité émet un avis favorable à l'amendement n°3.**

**P.S. : Vous devez supprimer le nom des pays (France et Canada) sur tous vos courriers et documents. L'amendement n°2 portait entre autre sur la « suppression des pays dans le titre ».**



**Pr Philippe CHAUMET-RIFFAUD  
Président**

- Votre courrier du 14/06/2012  
 Document de communication (A de au recrutement)  
 Document de communication « Le b.a. ba » (synthèse note d'information/consentement)

**Comité de  
Protection des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Mme I. DA SILVA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
[cpa.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpa.iledefrance4@orange.fr)

**Président :**  
Dr J.-P. CESARINI  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELLICK  
**Secrétaires générales  
adjointes :**  
Mme B. LEHMANN  
Dr S. KLOUCHE  
**Troisième :**  
Pr O. CHASSANY  
**Troisième Adjointe :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
P. CHAUMEI-KIFFAUD  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSILLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELLICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
D.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AJBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 28 mars 2013

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101 rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

**Amendement n°4**

Ref. du CPP : 2011/26	Ref. du Promoteur : ANRS 95010 IPERGAY
Ref. ANSM :	N°EudraCT : 2011-002645-35
Promoteur : ANRS	Investigateur : Pr MOLINA

Le Comité a bien reçu votre courrier du 19 mars 2013 concernant le projet de recherche intitulé :

*« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »*

Il s'agit de l'ajout de 3 centres.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 28 mars 2013  
**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (I), Pr O. Chassany (I), Dr E. Carosella (I), Mme C. Deletoille (I), Dr S. Klouche (I), Mr B. Papp (I), Mme M. Bernard-Harlaut (II), Mme C. Mascret (II), Mme M. Astrie-Bellick (I), Mme M.H. Otzer (I), Mr P. A. Dumas (II), Mme M. Trougouboff (II).

**Le Comité émet un avis favorable à l'amendement n°4.**



**Dr Jean-Pierre CESARINI**  
**Président**

- Votre courrier du 19/03/2013  
 Formulaire de demande de modification substantielle du 19/03/2013  
 Liste des investigateurs du 10/03/2013 + CV

## Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

Responsable  
administrative :  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
[cpp.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpp.iledefrance4@orange.fr)

Président :  
Dr J.-P. CESARINI  
Vice-président :  
M. Marc BORAND  
Secrétaire générale :  
Mme M. ASTRIE-BELICK  
Secrétaires générales  
adjointes :  
Mme B. LEHMANN  
Dr S. KLOUCHE  
Trésorier :  
Pr O. CHASSANY  
Trésorière Adjointe :  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
D. CHASSANY  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DJIMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 25 avril 2013

ANRS  
Mme Lucie MARCHAND  
101 rue de Tolbiac  
75013 PARIS

### Amendement n°5

Réf. du CPP : 2011/26	Réf. du Promoteur : ANRS 95010 IPERGAY
Réf. ANSM :	N°EudraCT : 2011-002645-35
Promoteur : ANRS	Investigateur : Pr MOLINA

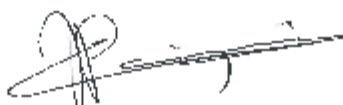
Le Comité a bien reçu votre courrier du 10 avril 2013 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

C'est amendement a pour objectif principal la prolongation de la phase pilote de l'essai d'une année, ainsi que d'autres modifications du protocole.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 25 avril 2013  
Membres présents : Dr J.-P. Cesarini (D), Pr O. Chassany (D), Mme C. Deletoille (I), Dr S. Klouche (I), Mme B. Lehmann (I), Mr B. Papp (I), Mme M. Bernard-Harlaut (II), Mr M. Borand (II), Mme L. Lacoste (II), Mme M. Astrie-Belick (I), Pr F. Adnet (I), Mme P. Aubry (I), Mme M. Trougouboff (II).

Le Comité émet un avis favorable à l'amendement n°5.



Dr Jean-Pierre CESARINI  
Président

- Votre courrier du 10/04/2013
- Courrier du Pr Moine du 11/04/2013
- Résumé des changements du 10/04/2013
- Résumé changements questionnaires
- Questionnaire Ipergay (M1-M2-M4-M6-M8-M10—M14-M16...) version du 18/09/2012
- Questionnaire Ipergay (M12-M24) du 18/09/2012
- Questionnaire alcool (2 fois par an) du 18/09/2012
- Questionnaire Ipergay (Inclusion) du 18/09/2012
- Request for autorisation of a clinical trial du 10/04/2013
- Formulaire de demande de modification substantielle du 10/04/2013
- Protocole version 5.0 du 10/04/2013

## Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
cpp.iledefrance4@orange.fr

**Président :**  
Dr J.-P. CESARINI  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELLICK  
**Secrétaires générales  
adjointes :**  
Mme B. LEHMANN  
Dr S. KLOUCHE  
**Trésorier :**  
Pr O. CHASSANY  
**Trésoriers Adjointes :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELLICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 03 octobre 2013

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101 rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

Réf. du CPP : 2011/26	Réf. du Promoteur : ANRS 95010 IPERGAY
Réf. ANSM :	N°EudraCT : 2011-002645-35
Promoteur : ANRS	Investigateur : Pr MOLINA

Le Comité a bien reçu votre courriel du 09 juillet 2013 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par la VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

Il s'agit des nouveaux documents relatifs à la seconde campagne de communication sur l'essai.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 25 juillet 2013 et a émis une demande motivée d'informations complémentaires.

**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (I), Pr O. Chassany (I), Mme C. Deletoille (I), Mme L. Lacoste (II), Mme M. Trougouboff (II), Dr E. Carosella (I), Mme AM Masure (II), Mme M. Bernard (II), Mme S. Klouche (I), Mme M. Bouchere (II), Pr F. Adnet (I), J.-C. Krzykowski (II).

Le Comité a ré-examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 03 octobre 2013.  
Dr J.-P. Cesarini (I), Pr O. Chassany (I), Mme C. Deletoille (I), Mme M. Trougouboff (II), Dr E. Carosella (I), M M Borand (II), M B Papp (I), Mme M.H Dizier (I), Pr F. Adnet (I), Mme C. Mascret (II).

**Les informations complémentaires ayant été fournies le Comité émet un avis favorable aux documents relatifs à la campagne de communication.**



**Dr Jean-Pierre CESARINI**  
**Président**

- Votre courriel du 09/07/2013
- Nouvelle campagne de recrutement du 04/06/2013
- Logotype et déclinaisons
- Affichette Urgences
- Affichettes CDAG
- Le document « Leaflet »
- Votre courrier de réponse du 26/08/2013
- Retravail de textes de campagne de recrutement par le CPP



**Comité de  
Protection des  
Personnes  
Ile de France IV**

**Hôpital Saint-Louis**  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
[cpp.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpp.iledefrance4@orange.fr)

**Président :**  
Dr J.-P. CESARINI  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELICK  
**Secrétaires générales  
adjointes :**  
Mme B. LEHMANN  
Dr S. KLOUCHE  
**Trésorier :**  
Pr O. CHASSANY  
**Trésorière Adjointe :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
J.-P. CESARINI  
E. CARSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 12 septembre 2013

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101 rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

**Amendement n°7**

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 iPERGAY</b>
Réf. ANSM :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courriel du 26 août 2013 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

Cet amendement a pour objectif :

- l'ajout d'un paragraphe de mise sous tutelle ou curatelle en cours d'essai
- la modification de la sous-étude pharmacocinétique et de la note d'information concernée
- la modification du logo de l'essai et du nom Inserm SC10-US019
- l'ajout du suivi des volontaires diagnostiqués VIH+ à la pré-inclusion et entre la pré-inclusion et la randomisation

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 12 septembre 2013.  
**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (I), Pr O. Chassany (I), Mme C. Deletoille (I), Mme L. Lacoste (II), Mme M. Trougouboff (II), Dr E. Carosella (I), Mme M. Bernard (II), Mme M. Astrie (I), Mme B. Lehmann (I), M M Borand (II), Mme C. Mascret (II), M B Papp (I).

**Le Comité émet un avis favorable à l'amendement n°7.**



**Dr Jean-Pierre CESARINI**  
**Président**

- Votre courriel du 26/08/2013
- Courrier du Pr Molina du 26/08/2013
- Tableau de modifications du 22/08/2013
- Note d'information version 6.0 du 22/08/2013
- Formulaire de demande de modification substantielle du 26/08/2013
- Request for autorisation of a clinical trial pas datée, pas signée
- Protocole version 6.0 du 22/08/2013

## Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

**Hôpital Saint-Louis**  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
[cpp.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpp.iledefrance4@orange.fr)

**Président :**  
Dr Shahnaz KLOUCHE  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELLICK  
**Secrétaire générale  
adjointes:**  
Mme B. LEHMANN  
**Trésorier :**  
Pr O. CHASSANY  
**Trésorière Adjointe :**  
Mme C. MASCRET

### Membres du Comité :

**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
J-P. CESARINI  
E. CAROSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELLICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 30 janvier 2014

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101 rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

### Amendement n°8

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. ANSM :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 10 janvier 2014 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**


Cet amendement a pour objectifs :

- la prolongation de la phase initiale (36 mois au lieu de 24 mois) et de la durée des inclusions : les inclusions sont prolongées jusqu'au 31 janvier 2015
- la réalisation d'une analyse intermédiaire qui a été approuvée par le Comité de surveillance indépendant de l'essai
- la modification de la sous-étude pharmacocinétique (ajout des dosages intra-cellulaires) et de la note d'information concernée

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 30 janvier 2014.  
**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (I), M B Papp (I), Mme M. Bernard (II), Mme M. Astrie (I), Mme C. Deletoille (I), Mme M.H Dizier (I), Mme B. Lehmann (IMme M. Trougouboff (II), M J.C Krzywkowski (II), M M. Borand (II), Dr S. Klouche (I), Mme L. Lacoste (II).

**Le comité émet un avis favorable à l'amendement n°8.  
Cependant la Newsletter qui a été également soumise au CPP devra  
donner des informations objectives et impartiales.**

**Dr Shahnaz KLOUCHE**  
**Présidente**

- 
- Votre courrier du 10/01/2014
  - Formulaire de demande de modification substantielle du 09/01/2014
  - Request for autorisation of a clinical trial du 10/01/2014
  - Protocole version 7.0 du 13/01/2014
  - Courrier du Pr Delfraissy du 08/01/2014
  - Newsletter Hiver 2013-14
  - Tableau comparatif

## Final approval of « Comité d'éthique de la Recherche » (Montréal)

**Comité d'éthique de la recherche**

Édifice Cooper  
3981, boulevard St-Laurent, Mezz 2  
Montréal (Québec) H2W 1Y5

Le 22 novembre 2012

Dre Cécile Tremblay  
Microbiologie et infectiologie

a/s Mme Pascale Arlotto  
Hôtel-Dieu du CHUM  
Pavillon Jeanne-Mance  
Bureau 7-349

courriel : pascale.arlotto.chum@sss.gouv.qc.ca

**Objet : 12.179 – Approbation FINALE CÉR**

**IPERGAY - Traitement anti rétroviral « à la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les GAYs) Protocole CTN 268**

Chère Docteur,

J'accuse réception, en date du 16 novembre 2012, de votre lettre datée du 15 novembre 2012 ainsi que des documents suivants en vue de l'approbation finale de l'étude décrite en rubrique :

- formulaire d'information et de consentement français et anglais « principal » modifié – version 2.0 du 15 octobre 2012
- formulaire d'information et de consentement français et anglais « mise en banque » modifié – version 2.0 du 15 octobre 2012
- formulaire d'information et de consentement français « sous-étude socio-comportementale » modifié – version 2.0 du 15 octobre 2012
- carte d'identification du patient - français
- formulaire A – Annexe 2.1 - modifié

À la lecture de tous les documents reçus, le tout est jugé satisfaisant. Je vous retourne sous pli une copie des formulaires portant l'estampille d'approbation du comité. Seuls ces formulaires devront être utilisés pour signature par les sujets.

**CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL**

**HÔTEL-DIEU** (Siège social)  
3840, rue Saint-Urbain  
Montréal (Québec)  
H2W 1T8

**HÔPITAL NOTRE-DAME**  
1560, rue Sherbrooke Est  
Montréal (Québec)  
H2L 4M1

**HÔPITAL SAINT-LUC**  
1058, rue Saint-Denis  
Montréal (Québec)  
H2X 3J4

La présente constitue l'approbation finale, **valide pour un an à compter du 12 septembre 2012**, date de l'approbation initiale. Je vous rappelle que toute modification au protocole et/ou aux formulaires de consentement en cours d'étude, doit être soumise pour approbation du comité d'éthique.

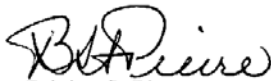
Cette approbation suppose que vous vous engagez :

1. à **respecter la présente décision**;
2. à respecter les moyens de **suivi continu** (cf Statuts et Règlements)
3. à **conserver les dossiers de recherche** pendant la période requise par les textes réglementaires, suivant la fin du projet, afin permettre leur éventuelle vérification par une instance déléguée par le comité;
4. à respecter les modalités arrêtées au regard du **mécanisme d'identification des sujets de recherche** dans l'établissement.

Le comité suit les règles de constitution et de fonctionnement de l'Énoncé de Politique des trois Conseils et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.

**Pour toute question relative à cette correspondance**, veuillez communiquer avec la soussignée à l'adresse courriel suivante : **brigitte.st-pierre.chum@ssss.gouv.qc.ca**, ou avec sa collaboratrice, par téléphone ou courriel : **lynda.ferlatte.chum@ssss.gouv.qc.ca – 514 890-8000 poste 14030**.

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, je vous prie d'accepter, Chère Docteure, mes salutations distinguées.



Brigitte St-Pierre  
Conseillère en éthique  
Présidente  
Comité d'éthique de la recherche du CHUM

BSTP/lf

Pj : Formulaire de consentement français et anglais « principal » approuvé et estampillé  
Formulaire de consentement français et anglais « mise en banque » approuvé et estampillé  
Formulaire de consentement français « sous-étude socio-comportementale » approuvé et estampillé

Cc : Par numérisation au Bureau des contrats  
Centre de recherche  
Hôtel-Dieu du CHUM – Pavillon Masson

## ANNEXE B : COMPETENT AUTHORITY AUTHORISATION

Fax émis par : 33155873642

AFSSAPS U.E.C.

26-08-11 18:28

Pg: 1/1



## AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Nombre de pages : 1  
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 26 AOUT 2011

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Traitement antirétroviral "à la demande" en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada		
Promoteur	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales		Réf. CPP
Réf. Promoteur	ANRS IPERGAY (IPERGAY)	N° EudraCT	2011-002645-35
		Réf. Afssaps	A110842-14
<b>Expéditeur</b>		<b>Destinataire</b> (demandeur : nom / société / légal.)	
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier		Lucie MARCHAND	
Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé		Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)	
Dossier suivi par : Valérie NADJARIAN		01 53 94 80 92	
Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42		Fax	
		01 53 94 60 01	
<b>CPP destinataire en copie</b>		<b>Ile-de-France IV (Paris - Saint-Louis)</b>	<b>Fax 01.42.38.92.98</b>
			<b>Code 28</b>

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date du 5 août 2011 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version n°2.0 datée du 2 août 2011), suite à la demande de l'Afssaps ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Pour le Directeur Général et par délégation  
Dr Philippe VELLA  
Chef de l'unité essais cliniques médicaments  
et hors produits de santé

26 AOUT 2011

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte [contact.suivi-ec@afssaps.sante.fr](mailto:contact.suivi-ec@afssaps.sante.fr). Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/A110842-14**.

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion des dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'essai sus-cité, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte [ams@afssaps.sante.fr](mailto:ams@afssaps.sante.fr). Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MSI/A110842-14**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/A110842-14**

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.**

**Confidentialité**

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

FAK ANRS FAX - 01.53.94.60.02

INFORMATIONS

27-02-12 13:26 pg. 1/2



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)  
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)**

Nombre de pages : 1  
(voir la page de garde)

Envoi par Télécopie Date : 24.FEV. 2012

**Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)**

Promoteur : Inserm ANRS			
Réf. Essai(s)		Réf. Modification(s)	
N° Contrat	Réf. Amende	Réf. Afssaps	Réf. Promoteur (Item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-002615-35	A110842-14	M110812-1401	Protocole 4.0 du 09/02/2012

**Expéditeur**  
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier  
Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé  
Dossier suivi par : Gaëlle GUYADER  
Tél : 33 (0) 1 55 87 94 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 96 42

**Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)**  
Inserm ANRS  
Laurie MARCHAND  
tel: 01.53.94.60.92  
Fax : 01.53.94.60.02

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-5 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'Afssaps ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée(s) ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'Afssaps.

Pour le Directeur Général et par délégation  
Dr C. BELDREY-BISMUT  
Chef du Dpt de l'évaluation des Essais Cliniques  
et des Médicaments à Statut Particulier

24.FEV. 2012

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte [contactsuivi-co@afssaps.sante.fr](mailto:contactsuivi-co@afssaps.sante.fr). Je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : AMS / MXXXX-YYYY.

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion d'autres dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l(les) essai(s) cité(s) en objet, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte [ams-essaiscliniques@afssaps.sante.fr](mailto:ams-essaiscliniques@afssaps.sante.fr). Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Fedralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : MSI / AXXXX-YY ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / AXXXX-YY.

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 96 41.**

**Confidentialité**

Cette information est l'information médicale de votre établissement et de ce fait confidentielle et peut contenir des informations privilégiées ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire prévu ou une personne autorisée par le service de destination, vous avez reçu ce document par erreur et nous remercions, évidemment, votre établissement de nous en avoir informés. Si vous avez reçu cette information par erreur, veuillez nous en informer par téléphone à l'adresse ci-dessus ou nous retourner le message original par courrier, idéal.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain personal or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and may not, distribute, copy or communication of the content of the document to the public. If you have received this information by mistake, please call us immediately to inform the originator by phone. Thank you.

Fax émis par : +33155873482

ANSM/INFHEP

RA-05-13 11:19

Pg: 1/1



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)  
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)**

Nombre de pages : 1

(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 03 MAI 2013

<b>Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)</b>			
Promoteur		Inserm ANRS	
<b>Réf. Essai(s)</b>		<b>Réf. Modification(s)</b>	
N° EudraCT	RAF ANSM	Réf. ANSM	Réf. Promoteur (item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-002645-33	A110842-14	M110842-1402	Annexe 5.0 du 14/04/2013
<b>Expéditeur</b>		<b>Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)</b>	
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipm maladies infectieuses		Jean-François Dellucqay / Lucie MAICHAND	
Dossier suivi par : Florentine Barck		ANRS	
Tél : 33 (0) 1 55 87 31 39 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 02		01 53 94 60 00	
		Fax : 01 53 94 60 01	

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1128-9 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1128-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiées ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.

La Direction des maladies infectieuses  
Direction des médicaments anti-infectieux, en hépatite-gastro-  
entérologie, pédiatrie et maladies rétrovirales

**Nathalie MORGENSZTEIN**

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : [ansm-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:ansm-essaiscliniques@ansm.sante.fr). A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisé Eudralink. Je vous demande ainsi de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MS / Réf ANSM du dossier ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / Réf ANSM du dossier ;

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses au : 33 (0) 1 55 87 34 04.**

**Confidentialité**

Cette communication est à l'attention exclusive d'un(e) destinataire(s) et/ou destinataire(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire prévu, ou si vous avez reçu ce message par erreur, veuillez vous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain privileged and/or confidential information. If you are not the intended addressee, you are hereby notified that you have received this message by mistake and you are, therefore, notified, in transmission of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

143/147, bd Anatole France - F-93295 Saint-Denis cedex - tél +33 (0)1 55 87 34 00 - [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

Page 1 sur 1

Fax émis par : +33155873402

ANSM/INFHEP

26-09-13 11:27 Pg: 1/1



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)  
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)**

Nombre de pages : 1

(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 26 SEP. 2013

Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)			
Promoteur		Inserm - ANRS	
Réf. Essai(s)		Réf. Modification(s)	
N° EudraCT	Ref. ANSM	Ref. ANSM	Ref. Promoteur (item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-002645-35	A110842-14	M110842-1403	Amendement 7 du 22/08/2013

**Expéditeur**  
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses  
Dossier suivi par : Stéphanie Vallot  
Tél : 33 (0) 1 55 87 36 57 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 02

**Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)**  
Jean-François Deltraissy / Luois MARCHAND  
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)  
01 53 94 60 00  
Fax : 01 53 94 60 01

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-9 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.

Ce document annule et remplace l'autorisation datée du 25 septembre 2013 où une erreur s'était glissée dans l'identifiant du promoteur de l'essai.

*La chef produits pathogènes infectieuses  
Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-  
entérologie, en dermatologie et maladies métaboliques rares.*

**Nathalie MORGENSZTEJN**

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : [ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr) . A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSI / Réf ANSM du dossier ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / Réf ANSM du dossier .

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit INFHEP / Equipe maladies Infectieuses au : 33 (0) 1 55 87 34 04.**

**Confidentialité**

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.



Fax émis par : +33155873402

ANSM/INFHEP

14-02-14 15:58 Pg: 1/1



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)  
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)**

**Nombre de pages : 1**  
(incluant la page de garde)

**Envoi par Télécopie**

Date : 14 FEV. 2014

Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)			
Promoteur		Inserm ANRS	
Réf. Essai(s)		Réf. Modification(s)	
N° EudraCT	Réf. ANSM	Réf. ANSM	Réf. Promoteur (item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-002645-35	A110842-14	M110842-1404	Amendement 8 version 7.0 du 13.01.2014
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses		Jean-François Delfraissy / Lucie MARCHAND INSERM-ANRS 01 53 94 80 92	
Dossier suivi par : Stéphanie Vallet Tél : 33 (0) 1 55 87 36 57 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 02		Fax : 01 53 94 60 01	

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-9 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

Vu l'engagement du promoteur reçu par courriel le 10 février 2014 visant à transmettre à l'ANSM les résultats de l'analyse intermédiaire, dès que disponibles.

**L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM, sous réserve du respect de l'engagement sus visé.**

La chef produits maladies infectieuses  
Direction des médicaments antimicrobiens, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et maladies métaboliques rares

**Nathalie MORGENSZTEJN**

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : [ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr). A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSI / Réf ANSM du dossier ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / Réf ANSM du dossier .

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses au : 33 (0) 1 55 87 34 04.**

**Confidentialité**

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

# Letter of Non Objection of Santé Canada

01/11/2013 11:39 6139529656

TPD-OCT

PAGE 02/02



Health Canada Santé Canada

Direction des Produits Thérapeutiques  
5ième étage, Holland Cross, Tour B  
Indice de l'adresse # 3105A  
OTTAWA, Ontario  
K1A 0K9

JAN 11 2013

Your file / Votre référence

9427-J1434-21C

Our file / Notre référence

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale -  
Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales  
À l'attention de Pascale Arlotto  
Research Coordinator  
Centre Hospitalier Universitaire de Montréal  
Hotel-Dieu-Pavillon Jeanne-Mance (Porte: 7-348)  
3840, rue Saint-Urbain  
MONTREAL, QC, H2W 1T8  
514-890-8000 ext. 15195

Lettre de Non Objection RE: Protocole # 12-179

Chère Pascale Arlotto:

Ceci est pour vous informer que nous avons évalué votre demande d'essai clinique (DEC) impliquant **EMRICITABINE-TENOFOVIR**, dont le numéro de contrôle est **160847**, et reçu le 17 décembre, 2012, et que nous n'avons aucune objection à la demande proposée. Je voudrais vous rappeler de la nécessité de vous conformer avec le Titre 5 du *Règlement sur les Aliments et drogues*, concernant la vente de ce/ces produits pour fins d'études cliniques. De plus, selon ce même Règlement, il incombe au promoteur la responsabilité de tenir des registres sur l'étude clinique autorisée. Il est aussi requis que toute étude clinique doit être conduite en conformité avec la ligne directrice "Les bonnes pratiques cliniques" de la Direction des produits thérapeutiques.

Veuillez noter que Santé Canada a mis en oeuvre la soumission électronique des effets indésirables, et est en projet pilote avec certains promoteurs. Les promoteurs qui ont établi avec succès une connexion électronique avec Canada Vigilance devraient soumettre leurs notifications à la Direction générale appropriée: DPT, DPBGT ou DPSC (i.e. une notification soumise en duplicata aux multiples Directions générales n'est plus nécessaire). Les promoteurs n'ayant pas encore établi cette connexion doivent continuer à soumettre leurs notifications par télécopieur ou par la poste. Le site Internet suivant fournit des clarifications relatives aux exigences s'appliquant à la déclaration des effets indésirables: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/effi\\_cac/e2a\\_pre\\_notice\\_avis-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/effi_cac/e2a_pre_notice_avis-fra.pdf)

Tel que décrit dans l'avis de Santé Canada - *Enregistrement et Divulgateion de Renseignements sur les Essais Cliniques* (30 novembre, 2007), Santé Canada encourage les promoteurs d'essais cliniques à enregistrer ces dernières dans un délai maximum de 21 jours suivant le début de l'essai dans l'un des registres publiques qui se conforment aux standards internationaux, tels que (site disponible en anglais seulement) [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) et *Current Controlled Trials* ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)).

Si vous avez des questions concernant cette lettre, n'hésitez pas à contacter le soussigné au (613) 941-4774.

Sincèrement,

Geoffrey Ebere, Ph.D.  
Gestionnaire par Intérim - Groupe d'essais cliniques I  
Bureau des essais cliniques



GE/bg



Health Products and Food Branch  
 Direction générale des produits de santé et des aliments

**Therapeutic Products Directorate**

**Direction des produits thérapeutiques**

OUR MISSION: We contribute to the health of Canadians and to the effectiveness of the health care system by regulating pharmaceuticals and medical devices and by providing Canadians with access to information to make informed choices.

NOTRE MISSION: Nous contribuons à l'amélioration de la santé des Canadiens et à l'efficacité du système de soins de santé en réglementant les produits pharmaceutiques et les matériels médicaux et en offrant aux Canadiens un accès à l'information pour qu'ils puissent faire des choix éclairés.

If you receive this fax in error, please advise the sender immediately.  
 Si vous recevez cette télécopie par erreur, veuillez en aviser immédiatement l'expéditeur.

TO/À Name/Nom: Pascale Arlotto Date: JAN 11 2013  
 Organization/Organisme: Centre Hospitalier Universitaire de Montréal

Tel./Tél.: 514-890-8000 x 15195 Fax/Télécopieur: 514-412-7234

No. of Pages, including this page/N° de pages, incluant cette page: 2

FROM/DE Name/Nom: Geoffrey Ebere, Ph.D. E-Mail/Courriel électronique: geoffrey.ebere@hc-sc.gc.ca

Tel./Tél.: 613-941-4774 Fax/Télécopieur: 613-952-9656

TITLE Division Directorate  Room Building Location Address City/Province Postal Code	Manager - Clinical Trials Group / Gestionnaire - Programme des essais cliniques Groupe 1 Office of Clinical Trials / Bureau des essais cliniques THERAPEUTIC PRODUCTS DIRECTORATE / DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES 5071 Holland Cross, Tower B, 5 <sup>th</sup> floor / 5 <sup>ième</sup> étage Holland Cross, Tour B 1600 Scott Street / 1600 Rue Scott 3105A OTTAWA, Ontario K1A 0K9  Website/site Web : <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index_e.html/">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index_e.html/</a> <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index_f.html">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index_f.html</a>	TITRE Division Direction  Pièce Édifice Lieu Localisation d'adresse Ville/Province Code postal
---	---	---

MESSAGE

**Clinical Trials Manual/Manuel d'essais cliniques**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta\\_intro-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_intro-eng.php) or [/cta\\_intro-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_intro-fra.php)

**Release of Protocol Safety and Efficacy Assessment Template-Clinical Trial Application (PSEAT-CTA)  
 Diffusion du Modèle d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des protocoles - Demande d'essai clinique (MEIEP-DEC)**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/pseat\\_cta\\_meiep\\_dec-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/pseat_cta_meiep_dec-eng.php) or [/pseat\\_cta\\_meiep\\_dec-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/pseat_cta_meiep_dec-fra.php)

## ANNEXE C : INSURANCE

### 1. Initial insurance



**ATTESTATION D'ASSURANCE**  
-----

**RESPONSABILITÉ CIVILE  
PROMOTEUR DE RECHERCHES BIOMÉDICALES**  
-----

*(à compter du 01/06/2011 au 31/05/2014 et toutes les applications subséquentes)*

**SOCIÉTÉ HOSPITALIÈRE D'ASSURANCES MUTUELLES**  
18, rue Edouard Roche - 69372 LYON CEDEX 03

-----

atteste que l' **AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES  
SUR LE SIDA ET LES HEPATITES  
VIRALES**  
101 RUE DE TOULBIAC  
75013 PARIS

a souscrit sous le n° **137.535** un contrat d'assurance de la Responsabilité Civile Promoteur de Recherche Biomédicale conforme aux dispositions du décret 2006-177 du 26 avril 2006, afin de couvrir les obligations mises à sa charge en application de l'article D.1121-19 du Code de la Santé Publique.

**" IPERGAY : Traitement antirétroviral à la demande en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada, " (PR MOLINA)**

La garantie prend effet au plus tôt le **28 juin 2011**, et est automatiquement acquiescée en cas notamment de modifications affectant le nombre de sujets ou la durée de la recherche.

La présente attestation ne constitue toutefois aucune présomption d'assurance à la charge de la Société avant validation par les autorités compétentes.

La garantie s'exerce uniquement pour les inclusions réalisées en France.

Fait et Certifié, à LYON, le 29 juin 2011



Gaëlle **FERRARD**  
Service Production

SOCIÉTÉ HOSPITALIÈRE  
D'ASSURANCES MUTUELLES

29 JUIN 2011

18, Rue Edouard Roche - Lyon 3

## 2. Insurance after the change of sponsoring



**ATTESTATION D'ASSURANCE**

**RESPONSABILITÉ CIVILE  
PROMOTEUR DE RECHERCHES BIOMÉDICALES**

*(Loi n° 2004-006 du 9 août 2004 et textes d'application subséquents)*

SOCIÉTÉ HOSPITALIÈRE D'ASSURANCES MUTUELLES  
18, rue Edouard Rochet - 69372 LYON CEDEX 08

atteste que l' AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES  
SUR LE SIDA ET LES HEPATITES  
VIRALES - INSTITUT NATIONAL DE LA  
SANTÉ ET DE LA RECHERCHE  
MÉDICALE  
101 RUE DE TOI HIAC  
75013 PARIS

a souscrit sous le n° 137,535 un contrat d'assurance de la Responsabilité Civile Promoteur de Recherche Biomédicale conforme aux dispositions du décret 2006-477 du 26 avril 2006, afin de couvrir les obligations mises à sa charge en application de l'article L. 1121-10 du Code de la Santé Publique.

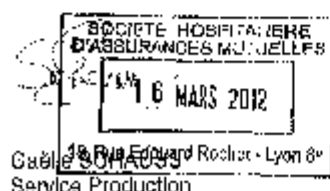
**"IPERGAY : Traitement antirétroviral à la demande en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes."  
(PR MOLINA)**

La garantie prend effet au plus tôt le 7 Février 2012 (début de la recherche le 28 juin 2011), et est automatiquement acquise en cas notamment de modifications affectant le nombre de sujets ou la durée de la recherche.

La présente attestation ne constitue toutefois qu'une présomption d'assurance à la charge de la Société avant validation par les autorités compétentes.

La garantie s'exerce uniquement pour les inclusions réalisées en France.

Fait et Certifié, à LYON, le 16/03/2012



Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles  
18 rue Edouard Rochet - 69372 LYON CEDEX 08  
Tél : 04 72 53 29 20 - Fax : 0 104 25 29 20 - www.sham.fr

Siège social : Lyon - France  
Etablissement agréé par l'ARAF n° 0000140  
N° d'agrément : 0000140 - 0000140 - 0000140

## Insurance Canada

Allianz Global Risks US Insurance Company



### ALLIANZ GLOBAL RISKS US INSURANCE COMPANY CLINICAL TRIALS LIABILITY POLICY

Allianz Global Risks US Insurance Company (herein called the Company) and the Insured (as named in the Declarations) agree:

The Company will indemnify or otherwise compensate the Insured, in accordance with, and subject to the terms and conditions of this Policy, and in consideration of the payment of premium to the Company for the Period of Insurance.

The proposal made to the Company, by, or on behalf of the Insured whether in writing, or otherwise shall be the basis of the contract.

Provided that this Policy shall be invalid unless it has been signed by an authorized official of the Company.

Policy Number: 37 930 641-01  
Trial No.: IPERGAY

Page 1

Date of Issue 1 March, 2013

**APPENDIX D: PARTICIPANT INFORMATION LEAFLET AND FORM FOR COLLECTING CONSENT**

The investigator will provide each participant whom he/she informs with a single document consisting of:

- the information leaflet related to the ANRS trial,
- information on what will happen to the biological samples at the end of the trial,
- the consent form.

**These 3 parts cannot be separated.**

For the investigator, an original copy of the complete document will be kept in his/her investigator notebook and a single investigator copy of the form for collecting consent will be kept in an envelope.

As for the sponsor, it will keep a copy of each investigator copy of the completed forms for collecting consent, in an envelope sealed by the site principal investigator.



## Information leaflet

### **"ON DEMAND" ANTIRETROVIRAL TREATMENT AS PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN**

#### **ANRS IPERGAY**

(Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays)

Version 7.0 of 13 January 2014, which received the approval of the EC Ile de France IV on 30/01/2014

The coordinating investigator of the trial is Prof. Jean-Michel Molina

The sponsor of the trial is the Inserm-ANRS  
National Institute of Health and Medical Research  
National Agency for AIDS and Viral Hepatitis Research (ANRS)  
101 rue de Tolbiac, Paris 75013

- 
- This information leaflet is a document written for you in order to help you make a decision concerning your participation in the trial described below.
  - You are free to respond yes or no to the question posed to you: would you like to participate in the trial?
  - You have the right to take the time to think about and discuss this trial, and to ask all of the questions you would like, to whomever you wish.
  - You may, at any time, change your mind and ask to no longer participate in this trial. We ask that you inform the trial team of your decision as soon as possible.
-



**The words underlined in the text are defined in the glossary.**

---

## GLOSSARY

---

**Sample collection:** preparation and storage of a part of samples collected from participants in the trial (ex.: blood, cells, etc.). In general, the collected samples are stored in the ANRS centralised **Biological sample bank**

**Counselling:** support to help, to inform persons

**Data:** information collected as part of the trial

**Anonymised data:** data associated with a code that corresponds to the surname and first name of the concerned person and which is only known by the physician and people with access to medical data

**Rights of access:** all people have the right to see the data concerning them

**Right of opposition:** all people have the right to oppose the transmission of data concerning them by the investigating physician to the sponsor. Exercising this right may lead to an end of participation in the trial

**Right of rectification:** all people have the right to request that their data be corrected in the event of errors

**Consent form:** document used to declare knowledge of the procedures for participating in a trial and to provide consent to participate in it

**Enrolment:** time when all of the conditions have been met such that you may participate in the trial

**Coordinating investigator:** doctor supervising the trial at all of the sites participating in the trial

**Trial investigating physician (or investigator):** physician who follows you as part of the trial

**Compliance of the treatment:** taking the treatment in respecting the prescribed regimen

**Placebo:** tablet with the same appearance (colour, shape, taste) as the drug, but which does not contain the drug's active ingredient (*does not contain the antiretroviral molecule in the case of the trial*)

**PrEP:** pre-exposure prophylaxis

**Drug pharmacokinetics:** what happens to the drug in the body

**Sponsor:** legal and financial manager of the trial

**Support team member:** a person who is a member of the trial site team whose role is to monitor a group of participants during the entire duration of the trial, with regular contact via telephone, Internet or with visits to the site

**Sub-study:** study conducted on only one portion of people participating in the trial

**Randomisation:** method allowing for the trial treatments to be assigned at random. This is the safest method for creating groups of comparable people and so as to thereby allow for the differences between treatments or strategies to be assessed.

---

## IN THIS INFORMATION LEAFLET, YOU WILL FIND:

---

- the goal (objective) of the trial ..... page 3/16
- the conditions that need to be met to participate in the trial..... page 4/16
- the duration of participation in the trial ..... page 5/16
- information on the strategy ..... page 6/16
- the supports, constraints related to participating in the trial ..... page 7/16
- the visit calendar ..... page 10/16
- the risks and benefits ..... page 12/16
- what is called for at the end of the study ..... page 13/16
- rights related to participating in the trial..... page 13/16
- **a consent form, on the last page: this document is signed to attest to your willingness to participate in the trial and contains the contact information of the trial investigating physician to be contacted if needed.**

Dear Sir,

The investigating physician for the trial is inviting you to participate in the IPERGAY (Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays) trial.

This trial will be conducted in France in its initial phase, in men having sex with men (HSH), a group of the population with a very high exposure to risk of contamination with HIV.

---

## I. TRIAL OBJECTIVES

---

**The trial in which we are asking you to participate has the objective of evaluating, in gays/HSH exposed to the risk of contamination with HIV, a strategy for preventing HIV infection, including antiretroviral treatment (Truvada® or placebo of Truvada®) taken "on demand", the treatment is only taken during periods of sexual activity.**

### **What is the infection situation for HIV in gays/HSH?**

The number of new HIV-positive declarations in the group of male homosexuals remains stable, or has even increased in France, whereas it has decreased overall. Similarly, we have observed an increase in the number of other sexually transmitted diseases in this same population. This situation is indicative of the persistence of at-risk sexual behaviour in this population. According to the last Presse Gay Survey (Velter 2007), 33% of respondents in the gay press had had at least one anal penetration not protected by a condom with occasional partners during the past twelve months. The high proportion of HIV-positive among homosexuals leads to a increased risk of contamination with HIV during unprotected sex. According to the Prévagay survey conducted in 2009 in Paris in gay establishments, 17.7% of men frequenting these locations were HIV-positive and approximately 20% of them did not know it.

These HIV contaminations occur despite knowledge by homosexuals of the modes of transmitting HIV and the protection offered by condoms. It seems that current preventative strategies are not sufficient in limiting the increases of contaminations in gays.

### **What can be done to curb the epidemic in gays/HSH?**

Thus, new approaches and new tools for preventing infection with HIV are necessary. Among the preventative measures that may be proposed, pre-exposure antiretroviral treatment (PrEP) deserves evaluation.

Research is underway on PrEP, in Northern as well as in Southern countries and in different types of exposed populations (gays, women, drug users, couples with different HIV statuses, etc.). Antiretrovirals have already been in use preventively for more than 15 years in preventing mother-child transmission of HIV and have been evaluated in clinical trials. The CAPRISA 004 trial in women showed positive results for a tenofovir vaginal gel. The iPrEx study conducted in the United States, Latin America, South Africa and Thailand studied the efficacy and safety of Truvada® or Truvada® placebo in continuous treatment in gays/HSH. It showed a modest reduction in terms of the number of contaminations in the group treated with Truvada® as compared to the group receiving placebo. The efficacy seemed directly related to the compliance of the treatment. However, the FEM-PrEP trial, conducted on 2000 women in Africa did not show the benefit of Truvada® administered as one tablet per day in preventing HIV infection. Several other studies in progress around the world are studying this continuous treatment strategy. But, regardless of the results of these studies, it is not very likely that a continuous treatment strategy will be used in practice, in considering the constraints of permanent antiretroviral treatment, its potential adverse effects and its cost. Treatment regimens taken intermittently are, therefore, particularly interesting to evaluate, and this is why we are inviting you to participate in this trial.

By offering you the access to several preventive tools, the investigators' goal is to decrease the number of HIV contamination and others sexually transmitted diseases in the trial participants.

---

## II. CONDITIONS FOR PARTICIPATING IN THE TRIAL

---

If you decide to participate in this trial, a first visit (called a "pre-enrolment visit") is called for during the 4 weeks before starting the trial treatment. It will allow for it to be verified whether you may indeed participate in the trial. The doctor performs an exam of your health condition (consultation, clinical exam, blood draw, HIV and sexually transmitted diseases screening, hepatitis B and C screening).

### The conditions for participating in the trial are the following:

- be 18 years old and up,
- be male (or transgender) having sex with men,
- not be infected with HIV-1 or HIV-2,
- have an elevated risk for contamination with HIV, i.e. have had anal sexual relations (sodomy) with at least 2 different partners in the past 6 months without the systematic use of a condom,
- have satisfactory kidney function,
- have satisfactory liver function (measured with an ALT less than 2.5 times the value above normal),
- have lab tests with neutrophil granulocytes  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , haemoglobin of  $\geq 10\ \text{g/dL}$  and platelets of  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$  (blood components),
- not be infected with hepatitis B or hepatitis C,
- agree to be contacted personally, by telephone if possible, text message or e-mail, on a regular basis (about once per week)
- agree to the constraints imposed by the trial (see the calendar in part V of the leaflet),
- be enrolled in or a beneficiary of a Social Security programme (State Medical Aid or AME is not a Social Security programme),
- have signed the consent form (which is at the end of this document): this form needs to be signed before carrying out any exams (ex.: blood draws, etc.) called for as part of the trial,

### The following situations are not compatible with participation in the trial:

- stable and exclusive relationship with a person,
- systematic use of a condom during sexual relations,
- expected to move abroad for more than 3 consecutive months or move expected to a city too far away from a site participating in the trial,
- presence of anomalies on the urine dipstick: glycosuria or significant proteinuria  $> 1+$ , haematuria or significant leukocyturia  $> 2+$ , in the absence of infection,
- history of chronic kidney disease, osteoporosis, osteopaenia (decrease in bone density),
- history of pathological bone fracture not related to trauma,
- treatment with Interferon, Interleukin, corticosteroids or antiretrovirals,
- treatment which could prevent elimination of the antiretrovirals via the kidneys,
- treatment during the investigation (participation in another trial),
- administration (during or expected) of a treatment that may be toxic to the kidneys (long-term anti-inflammatory),
- taking intravenous drugs,
- a gastro-intestinal disease (or chronic nausea or vomiting) disrupting the absorption of treatments,

- serious disease which could require a treatment that could disrupt the compliance of the treatment,
- failure to comply with the trial follow-up calendar.

If, after verifying these conditions, it is determined that you may not participate in this trial, the physician will decide with you the most appropriate way to treat your situation.

In the case of HIV infection diagnosed in the pre-enrollment visit, you will be immediately supported for your infection in a specialized department. A follow-up in the trial will be proposed: a first visit after diagnosis of HIV infection (V1), a visit at 6 months (V2), and a visit at 12 months to review the evolution of HIV infection.

---

### III. TRIAL OUTLINE

---

It is expected that 300 participants will first be enrolled at several sites in France and in Canada, and if it is deemed that the trial is proceeding in a satisfactory manner, the number of participants will be increased to a total of 1900 participants.

The duration of participation in the trial for an individual participant is variable. Follow-up for each participant should be 1 to 4 years, depending on the date that you are enrolled.

Participants are divided between 2 groups (950 participants per group) at random (randomisation) just before enrolment in the trial. You will have one in two chances of being in one of the 2 following groups: the Truvada<sup>®</sup> or placebo group :

- The Truvada<sup>®</sup> group: taking tablets of Truvada<sup>®</sup>
- The placebo group: taking tablets of placebo

This treatment will be taken "on demand" which means that it is based on your sexual activity; this treatment will be taken over a maximum of 4 years.

In the two groups, it will be associated with an overall offer of prevention (individual support, counselling, screening for HIV and sexually transmitted diseases, supply of condoms and gels, vaccination against hepatitis A and B, post-exposure treatment of the HIV infection - also called emergency treatment) for which treatment will be free of charge.

If you decide to participate in this trial, **you should know that neither you nor your physician may choose or know the group and, therefore, the treatment (Truvada<sup>®</sup> or placebo) that you will receive.**

**Your treatment is personal and may not be given to any other person, notably to a sexual partner.**

---

### IV. TRIAL STRATEGY

---

#### **Truvada<sup>®</sup>: what you should know**

Truvada<sup>®</sup> is the fixed combination of two active antiretroviral (tenofovir + emtricitabine) drugs for HIV-1. It is indicated in combination with other antiretrovirals for the treatment of adults infected with HIV-1.

It is supplied by Gilead Sciences laboratories.

It comes in the form of film-coated tablets of 245 mg tenofovir disoproxil and 200 mg emtricitabine (in a bottle with 30 tablets).

It is contraindicated in the case of a history to allergies to tenofovir, emtricitabine or one of the excipients and in the case of severe kidney failure.

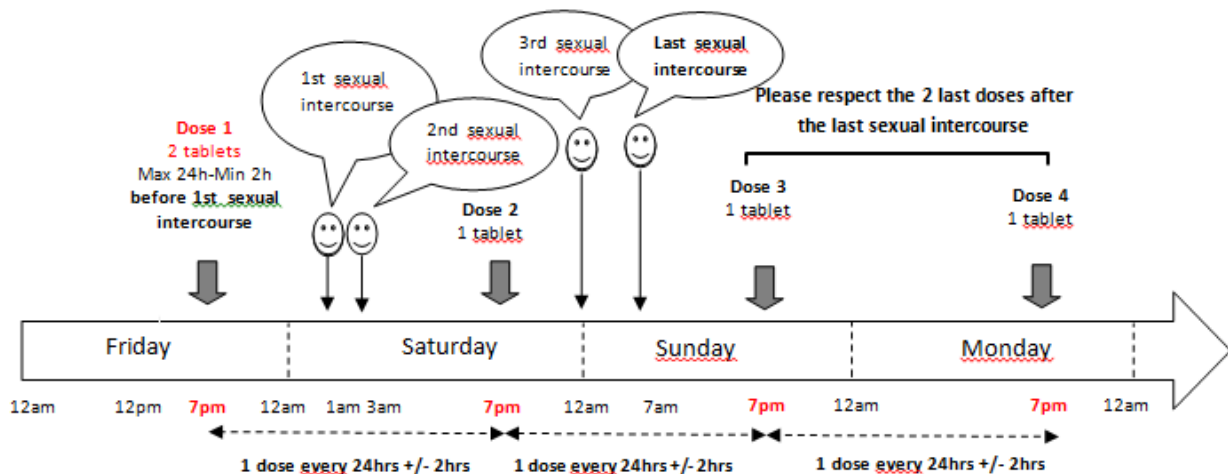
Depending on your treatment group, you will take:

- 2 tablets of Truvada® or placebo within 24 hours before first sexual relations, with a meal or a snack if possible (at the earliest 24 hours and no later than 2 hours before sexual relations)
- then 1 tablet of Truvada® or placebo every 24 hours (starting when the first two tablets are taken) with a meal or a snack if possible, during the period of sexual activity including after the last sexual relation,
- finally, a last dose of 1 tablet of Truvada® or placebo, approximately 24 hours later, with a meal or a snack if possible.

**These last two doses of Truvada® taken after sexual relations are extremely important for maximum protection against HIV.**

For example, for relations on Friday and Saturday night, start the treatment (2 tablets) on Friday night no later than 2 hours before first sexual relations (or even on Friday afternoon if the relations are planned), continue the treatment (1 tablet) Saturday night and Sunday night, and take the last tablet Monday night.

The tablets will be taken every 24 hours, with 2 hours of leeway before or after the scheduled time.



With regard to the following periods of sexual activity, the regimen will be resumed and 2 tablets taken before first sexual relations, unless the last dose of Truvada® was less than one week prior, in which case only 1 tablet will be sufficient.

The treatment will preferably be taken with a meal or just afterwards.

**The use of a condom is essential;** in fact, you do not know the treatment you are taking (Truvada® or placebo) and the condom is, to date, the best way of preventing the transmission of HIV and other sexually transmitted diseases.

#### Taking other drugs during the trial:

It is important that you inform the doctor regarding the drugs (with or without a prescription) that you are taking or expect to take during the trial.

If you receive post-exposure treatment (emergency treatment) with tritherapy, the trial treatment (Truvada® or placebo) will be interrupted during this period and resumed once the post-exposure treatment has been completed. You will need to inform the doctor who is prescribing you the post-exposure treatment about your participation in the trial and that you are potentially taking

Truvada® as part of the trial. Post-exposure treatment will consist of a combination of Combivir® and Kaletra® for 28 days, unless the doctor who is treating you has an opinion to the contrary. At the beginning of the trial, you will be provided with a card that you will need to keep with you, indicating your participation in the trial and the specifics of the post-exposure treatment to be prescribed in the event of exposure.

Since Truvada® is eliminated by the kidneys, the combination of drugs with kidney toxicity is not recommended.

---

## **V. WHAT MEASURES ARE PROVIDED FOR SUPPORT AND WHAT ARE THE CONSTRAINTS RELATED TO PARTICIPATION IN THE TRIAL?**

---

### **What will your medical follow-up be?**

#### *Consultations*

In order to evaluate the safety of the treatment and screen and treat potentially sexually transmitted diseases, you will be seen by a doctor one month (M1) after the enrolment visit in the trial, then 1 month later (M2) and every 2 months for a medical visit, and this will continue for 1 to 4 years based on your enrolment date in the trial.

If you are not protected against hepatitis B and hepatitis A, a vaccination will be proposed to you. It is not obligatory, but is recommended due to the elevated risk in view of these types of hepatitis in men having sex with other men.

In the event of the onset of symptoms that could be indicative of HIV (primary infection), you will need to go to the trial site to which you have been assigned immediately in order to have blood draws to detect potential contamination. These symptoms may include flu-like symptoms with a persistent fever, skin rash (spot on the skin), fatigue, mouth ulcers, lymph nodes (lumps in the neck, under the arms, or on the upper legs) or leg pain.

In the event of a confirmed HIV infection, the trial treatment will be interrupted and you will be treated as soon as possible for your infection in a specialised department. After the first visit following HIV infection (V1), one visit will take place at month 6 and one at month 12 in order to assess the HIV infection (onset of clinical manifestations, treatments taken, blood draws of 38 mL, or 6 tubes) as part of the trial. This follow-up in the trial will also be offer to you in case of HIV infection diagnosed at the pre-inclusion visit or before the inclusion visit.

#### *Blood draws*

At the time of each visit, you will have a blood draw of 18 to 45 ml, or 4 to 9 tubes. These draws will be used to perform blood tests and, in particular, combined serum tests of the latest generation, in order to detect HIV infections early.

The blood draws will also allow blood samples to be prepared to create a biological sample bank. These samples will be sent to the French blood establishment (EFS) in Beynost (France). Each sample is labelled and numbered in an anonymous manner (no name will appear on it). These samples may be used for additional genetic and virologic research as part of this trial, such as:

- Genetic studies (see the sub-studies - parts VII and VIII of the information leaflet)

A genetic study will be conducted to study the effect of genes on the risk of HIV infection, and also on interferences with the outcome of antiretrovirals in the body.

Another genetic study will be conducted to study gene expression profiles (transcriptome analysis) and to identify markers associated with protection against HIV infection and primary infection.

- Virologic studies

Samples may be used to measure the concentration of the trial treatment in the plasma and, in the case of infection, to measure the HIV viral load in the plasma and cells, the HIV genotyping for drug resistance.

In the event of HIV infection, a frozen plasma sample (1 mL) from the biological sample bank will be sent to a laboratory associated with the trial for an in-depth study on viruses (measurement of viruses using an ultra-sensitive technique, study of virus mutations).

#### *Other exams and samples*

Swab samples (a type of large cotton bud) in the mouth and in the anus and a urine sample may be performed at the time of each visit, depending on whether or not you present with symptoms of sexually transmitted diseases. Moreover, these samples and the urine sample will be performed systematically every 6 months. A portion of these samples will be frozen (biological sample bank). These samples will be sent to the French blood establishment (EFS) in Beynost (France). Each sample will be labelled and numbered in an anonymous manner (no name will appear on it). These samples will be used for additional research on sexually transmitted diseases.

A hair sample of at least 2 cm will be collected every 4 months in order to perform an assay on the trial drugs.

### **How will you be supported during your participation?**

In order to better organise your participation in the trial, you will be assisted in following the trial treatment regimen and you will be supported in your prevention efforts by a support team member, whom you will meet during your first visit.

At the time of each visit you will have an interview with him/her, during which you may access information on preventing HIV infection and other sexually transmitted diseases.

He/she will propose to you, if you wish, that you receive specific, individual counselling to reinforce your prevention, based on a motivational approach at M1 (1<sup>st</sup> month), M2 (mois 2) and M12 (month 12). Additional sessions may be arranged if you wish. These interviews will be conducted, at your convenience, outside of the visits called for in the protocol calendar.

During the first three months of the trial, participation in focus groups (group interviews) will also be proposed to you in order for you to be able to meet with other participants in the trial and to share regarding compliance of the treatment and your experience participating in the trial.

Your trial support team member will contact you regularly, either by phone (call or text message) or via e-mail, in order to answer your questions, make sure that you understand the study, verify your tolerance of the treatment and its supply, remind you of the date, place and time of your next appointment and evaluate your compliance of the treatment with regard to sexual relations, asking that you complete a compliance questionnaire online.

### **Questionnaires to be completed and interviews during the trial**

Before each visit, you will be asked to complete a questionnaire (online). These questionnaires are anonymous and confidential and will not be viewed by the on-site trial team. The enrolment and annual questionnaire will include questions regarding your socio-demographic profile, your social life and lifestyle, your possible consumption of alcohol and psychoactive substances (drugs), your sexuality and the impact of your participation in the trial.

The questionnaire to be completed at M1 then every 2 months will be shorter and will be with regard to your sexual practices at the time of your last sexual relations with a man and your

compliance to the trial treatment. You will be asked to complete two additional questionnaires during the year, one during the first 6 months of the year and one during the last six months of the year.

You will be asked to participate in a socio-behavioural study conducted on 30 participants with the objective of better knowing and understanding the experience of participants during the trial. This study will include 4 interviews, at enrolment, M2, M12 and M24, which will allow for the exploration in greater detail of potential changes in the perception of risk and prevention practices instilled by the trial.

### **The calendar for your participation in the trial**

The trial schedule (next page), indicates the details of the visits, exams performed and questionnaires to be completed at the time of each visit.

In order for the trial to be successful, it is important that the visit calendar be followed to the greatest extent possible. If you cannot go to a consultation, let the trial support team member know so that you can work together to find a solution.

If you agree to participate in this study, this means that you agree to the constraints of the consultations and exams, as presented in the calendar. Do not hesitate to ask the investigating doctor all of the necessary questions regarding this subject. If you wish, at the time of each consultation, he/she may provide you with information concerning your follow-up as part of the trial.



**Trial schedule:**

	4 weeks before starting the treatment W -4		Delivery of the 1 <sup>st</sup> bottle D0 (day 0)	1 month after D0 M1 (month1)	1 month after M1 M2	Every 2 months M4, 6, 8, etc.	Annual visits M12, 24, 36, 48	Visit if HIV infection	
<b>Signed consent</b>	<b>X</b>	Treatment group randomisation							
Questionnaire to be completed			X	X	X	X	X		
Scheduled support programme, returned condoms and gels	X		X	X	X	X	X	X	
Return of treatment bottle(s)			X	X	X	X			
Clinical exam	X		X	X	X	X	X	X	
STD screening (samples)	X		X	X	X	X	X	X	
Biological exam	X		X	X	X	X	X	X	
Urine dipstick	X		X	X	X	X	X		
Hepatitis B and C serology	X						X		
Hepatitis A serology			X						
Syphilis serology			X			Every 6 months	X		
HIV serology	X		X	X	X	X	X	X	
Sample banks			X	X	X	X	X	X	
Hair sample						Every 4 months	X		
<i>Total number of tubes (quantity of blood)</i>	<i>4 (18 ml)</i>			<i>7 (35 ml)</i>	<i>4 (22 ml)</i>	<i>4 (22 ml)</i>	<i>4 to 6 (22 to 27 ml)</i>	<i>7 (37 ml)</i>	<i>6 (34 ml)</i>

*D0 corresponds to the return of the first bottle of Truvada or Placebo (30 tablets), based on the randomisation group; M1 is a visit that allows for the verification of treatment tolerance;*

*Sexually transmitted diseases (STD) are tested at the time of each visit, samples will be collected systematically every 6 months (blood, urine and, throat and anal swabs), and only if you present with clinical manifestations during other visits;*

*One hair sample will be performed every 4 months for drug testing.*

Your participation in the trial will be compensated in particular for transport expenses. At the end of the study, if you attend all the visits, you will receive an amount of 70€.

---

## **VI. "PHARMACOKINETIC STUDY OF EMTRICITABINE AND TENOFOVIR IN BLOOD, SALIVA AND RECTAL SAMPLES" SUB-STUDY**

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "Pharmacokinetic study of emtricitabine and tenofovir in blood (total blood, plasma and cells), saliva and rectal samples" sub-study, emtricitabine and tenofovir being the two compounds of Truvada®

This sub-study performed on 12 participants, will be proposed to you before enrolment in the main trial. A specific information leaflet and consent form will be provided to you.

---

## VII. "ROLE OF GENETIC MARKERS ON THE RISK OF HIV INFECTION STUDY" SUB-STUDY

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "Role of genetic markers on the risk of HIV infection" sub-study.

The objective of the sub-study is to research genetic markers that could be associated with a higher risk of contamination with HIV and also to study the effect of certain genes on what happens to antiretrovirals in the body.

You should know that you may refuse to participate while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

### What does this sub-study consist of?

You will have an additional 7 mL blood sample (1 tube) drawn during the D0 visit. This sample will be frozen and stored in the sample bank at the French Blood Establishment in Beynost (France). This study will be performed at the end of the trial.

---

## VIII. "TRANSCRIPTOME STUDY" SUB-STUDY

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "Transcriptome study" sub-study.

The objective of this study is to study the expression profiles of genes in order to identify genetic markers associated with protecting against HIV infection and primary infection.

You should know that you may refuse to participate while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

### What does this sub-study consist of?

You will have an additional 3 mL blood sample (1 tube) during the D0 visit and, if you have been contaminated by HIV, at the time of the diagnosis visit. This sample will be frozen and stored in the sample bank at the French Blood Establishment in Beynost (France). This study will be performed at the end of the trial.

---

## IX. "ANAL CYTOLOGY STUDY" SUB-STUDY

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "anal cytology study" sub-study.

The objective of this sub-study, performed in 200 participants, is to detect abnormalities of anal cells (anal smears) and to study their relation to Human Papillomavirus (HPV) infections.

You should know that you may refuse to participate while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

### What does this sub-study consist of?

You will have additional lab tests at the D0, M6, M12, M18 and M24 visits:

- anus: one additional swab sample (a type of large cotton bud)
- genitals: one swab sample (a type of large cotton bud)
- mouth: you will be asked to gargle with a mouthwash and spit it out in a bottle.

The anal swabs at D0 and M24 visits will be sent to the Hôpital Saint-Antoine to the Pathology Department where the anal cytology will be performed. You will be informed of the result of the anal cytology. In the event of cell abnormalities, a visit to a proctologist will be recommended. All other samples will be frozen and stored in the sample bank at the French Blood Establishment in Beynost (France). These samples will be used for HPV detection.

---

## X. "SOCIO-BEHAVIOURAL STUDY" SUB-STUDY

---

If you agree to participate in the trial, the investigator may also ask you to participate in the "Socio-behavioural study" sub-study.

The objective of this study is to better know and understand the experience of participants during the trial. This study will be conducted on 30 participants and will include 3 interviews, at enrolment, M6 and M18, which will allow for the exploration in greater detail of potential changes in the perception of risk and prevention practices instilled by the trial.

You are free to refuse to participate while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

### What does this sub-study consist of?

You will be put into contact with the social science researchers responsible for the study and a first interview will be proposed to you around the time of the enrolment date. The interviews will take place outside of the main study visits, at the trial site to which you have been assigned. The interviews will last approximately 2 hours at enrolment and at M18, 1 hour at M6. The interviews will be recorded in order to be analysed.

---

## XI. RISKS AND BENEFITS

---

### Expected benefits

As part of this trial, you will receive:

- support and information on preventing HIV infection and other sexually transmitted diseases
- screening and treatment free of charge for all sexually transmitted diseases, and orders for your treatment or your partners' treatment
- free vaccinations against hepatitis A and B in the absence of serum protection
- treatment post-exposure to HIV infection
- early treatment for HIV infection if it occurs
- provision of condoms and gels

You will contribute to the improvement of knowledge in the field of the prevention of HIV infection. You will be a participant in research for which the results may benefit numerous people.

### Risks

The possible risks as part of your participation in the trial are linked to blood draw and to medicine. The risks linked to blood draw include pain, bleeding, bruising. The majority of the adverse effects of Truvada® are moderate and temporary and do not require the discontinuation of treatment.

• **The most frequent side effects** are the following:

nausea, vomiting, diarrhoea, headaches, dizziness, fatigue, creatinine increased (kidney function marker),

In iPrEx trial (trial on pre-exposure antiretroviral treatment performed in South America, United States, South Africa and Thailand), the most frequent side effects were headaches (4% in the

Truvada group and 3% in the placebo group), diarrhoea (4% in the Truvada group and 4% in the placebo group), nausea (2% in the Truvada group and less than 1% in the placebo group), creatinine increased (2% in the Truvada group and 1% in the placebo group) and unexplained weight loss (2% in the Truvada group and 1% in the placebo group).

• **The others side effects possibly observed** are the following:

abdominal pain, digestive discomfort, insomnia, abnormal dreams, skin rash, urticaria, pigmentation disorders (discolouration possible, especially in black subjects: palms and soles of feet), decrease in white blood cells (neutropaenia), excessive increase in lipids or triglycerides in the blood (hypertriglyceridaemia) and/or sugar in the blood (hyperglycaemia), anomalies in liver and pancreatic function biological tests.

• **Most rarely:** decrease in red blood cells (anaemia), decrease in long-term bone density, renal failure. Therefore, during treatment with tenofovir, the doctor will order regular kidney function blood tests.

### Surveillance

During the trial if, for example, you have health problems and treatment is necessary, or if there are adverse effects that justify this, you may decide at any time with the doctor who is following you as part of the trial to stop the trial treatment. You will continue to be followed as part of the trial.

At the beginning of the trial you will be provided with a card indicating that you are participating in the trial. If the doctor who is following you as part of the trial is absent or cannot be reached and it is an emergency and your medical treatment requires that the treatment you are taking be known: Truvada® or placebo, the doctor who is treating you may contact the telephone number on the back of this card.

During the entire duration of the trial, scientific committees monitor the onset of adverse effects and strategy failures. These include community representatives (associations for the fight against AIDS, LGBT associations, etc.). These committees monitor the safety of the people participating and that the research is proceeding well. If necessary, for safety reasons for example, they may decide to end the trial.

---

## XII. WHAT WILL HAPPEN AT THE END OF THE TRIAL?

---

If the results are favourable and show a benefit for the therapeutic intervention, another so-called "open-label" study will be offered to volunteers who would like to be supplied with Truvada® for a period of at least one year.

All participants may discuss their experience during the trial with the doctor.

The overall trial results (results for all participants, never including names) are sent after the end of the trial to those who would like them.

---

## XIII. WHAT ARE YOUR RIGHTS?

---

In order to complete this information, we would like to remind you that you may:

- take your time to think before deciding to participate in this trial,
- leave the trial at any time without providing a reason, by simply informing the trial team,
- know information about your health,

- be kept informed in the case of an event that could have consequences on the course of the trial,
- be informed of your results and the overall results of the trial,
- verify and rectify the data concerning you,
- oppose the transmission of data concerning you,
- obtain compensation in the event of damages.

### **The data concerning you:**

As part of this trial, in which the Inserm-ANRS is inviting you to participate, your personal data will be processed to analyse the research results, in view of their objective, as presented to you.

For these purposes, the medical data concerning you and the data regarding your lifestyle, as well as inasmuch as these data are necessary to the trial, your socio-demographic profile (country of birth, level of education, employment status), your ethnicity, data regarding your sex life, will be sent to the trial Sponsor or people or companies acting on its behalf, in France or abroad.

These data will not identify your surname and first name, but will instead use a number and code. These data may also, under conditions ensuring their confidentiality, be transmitted to French or foreign health authorities (drug agencies, etc.), or to other partners of the Inserm-ANRS.

In accordance with the provisions of the law on computers, files and liberties, you have the right to access and correct your information. You also have the right to object to the transmission of data covered by doctor-patient privilege, which may be used and processed within the context of this research. The exercise of this right will lead to the discontinuation of participation in the trial.

You may also access all of your medical data, directly or via the intermediary of the doctor of your choice, pursuant to the provisions of Article L.1111-7 of the Public Health Code.

For all questions concerning these rights, you may address the doctor following you as part of the trial. If you wish, information on the trial and your participation will be sent to your treating physician.

This trial has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 29<sup>th</sup> September 2011 and the authorisation of the AFSSAPS on 26<sup>th</sup> August 2011. The 1<sup>st</sup> amendment to the protocol has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 26 January 2012. The 2<sup>nd</sup> amendment to the protocol has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 29<sup>th</sup> March 2012 and the authorisation of the AFSSAPS on 24<sup>th</sup> February 2012. The 3<sup>rd</sup> amendment to the protocol has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 28<sup>th</sup> June 2012. The 4<sup>th</sup> amendment to the protocol has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 28<sup>th</sup> March 2013. The 5<sup>th</sup> amendment to the protocol has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 25<sup>th</sup> April 2013 and the authorisation of the ANSM on 3<sup>rd</sup> May 2013. The 6<sup>th</sup> amendment to the protocol has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 3<sup>rd</sup> October 2013. The 7<sup>th</sup> amendment to the protocol has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 12<sup>th</sup> September 2013 and the authorisation of the ANSM on 26<sup>th</sup> September 2013. The 8<sup>th</sup> amendment to the protocol has received the favourable opinion of the Ethics Committee of the Ile de France IV on 30<sup>th</sup> January 2014 and the authorisation of the ANSM on 14<sup>th</sup> February 2014.

The sponsor of this trial, the Inserm-ANRS, has taken out a civil liability insurance policy in the event of damages, in conformity with the provisions of the Public Health Code, through the “Société hospitalière d’assurances mutuelles” 18, rue Edouard Rochet – 69372 Lyon Cedex 08.

Moreover, the Public Health Code guarantees compensation to those who have suffered damages due to participation in research.

We would like to inform you that you will be added (name, trial name and participation period) by your doctor to the national list of people participating in biomedical research projects, as stipulated by Article L. 1121-16 of the Public Health Code.

You will have the possibility of verifying with the Ministry of Health the accuracy of the data concerning you, present in this file, and the destruction of this data at the end of the term called for by the Public Health Code.

---

#### **XIV. WHAT DO YOU DO IF YOU HAVE QUESTIONS OR PROBLEMS?**

---

If you ever have medical problems or questions about this trial, or in case of research-related injuries, or questions about research subject’s rights, you can call Dr ..... at [*insert the telephone number*].

## Information on what will happen to your biological samples at the end of the trial

Dear Sir,

As was specified to you in the information leaflet specific to the ANRS IPERGAY trial, in which you were asked to take part, it is anticipated that biological samples will be collected in order to test for sexually transmitted diseases.

If the samples are not totally used up at the end of this trial, they may be used for other scientific research on HIV and other sexually transmitted diseases, unless you oppose this.

These remaining samples:

- will be kept at the EFS (French blood establishment – Beynost site) in charge of the logistical management for ANRS, and under the scientific responsibility of Inserm SC10-US019 (Paul Brousse Hospital, Villejuif). They will be kept at this site as long as the ANRS will have the authorisation to keep biological collection.
- may in no case be used to examine genetic characteristics without your written consent.
- may be linked to your medical data initially collected for the ANRS IPERGAY trial. You have the right to access, rectify or refuse this in conformity with the law. These rights may be exercised via the investigating doctor who is following you as part of the ANRS IPERGAY trial.

**You are free, at any time, to refuse this further use for research purposes by contacting the trial investigating doctor.**

Your decision will not have any consequences on your participation in the IPERGAY trial or on your medical treatment throughout the trial.

- 
- In conformity with the law, you may not receive compensation.
  - The ceded samples may not be sold.
  - For the management of samples, the EFS uses a computer file authorised by the National Commission on Computers and Liberties (CNIL). This file contains anonymous data that allows for your samples to be identified.
-





Mr .....(first name and surname)

**I certify:**

- that I have received the information leaflet dated 13 January 2014,
- that I had the possibility to ask all of the questions that I wanted regarding the nature, objectives, potential risks and constraints related to my participation in this trial,
- that I have had enough time to reflect between when I received the information and signing this consent form.

I understand the constraints, in particular the regular visits to the hospital and samplings, and the benefits related to my participation in this trial, which will last a maximum of 4 years.

I understand that I am free to interrupt my participation in this trial at any time without explaining why, but I will do my best to inform the physician of this.

I have been assured that the decisions made for my health may be taken at any time and, with my agreement, in conformity with knowledge regarding <specify the disease/situation>.

I have noted that blood and biological samples will be collected during the trial and stored anonymously. They will allow the analyses called for by the trial to be performed.

I agree for the data recorded at the time of this trial to be collected, processed and made digital. I understand that the right of access provided for under the amended law of 6 January 1978 regarding computers, files and freedom may be exercised at any time by the doctor who is following me as part of the research and that I may exercise my right to rectification and opposition.

I agree for the scientists involved in this trial, as well as those mandated by the Health Authorities, in France and abroad, to have access to the information in the strictest respect of confidentiality.

My consent does not release the trial organizers of their responsibilities. I retain all my rights, as guaranteed by law.

At the end of the study, I may be informed of the overall results by the trial investigating physician.

I have been informed via the information leaflet that my samples may be used at the end of the trial for other research on HIV infection and other sexually transmitted diseases, **unless I oppose this.**

I authorise the storage of my biological samples for future research

I oppose the storage of my biological samples for future research. These will be destroyed at the end of the trial.

**I freely agree to participate in this trial under the conditions specified in the information leaflet.**

I agree to participate in the "Genetic markers study" sub-study  YES  NO

Participant's signature

I agree to participate in the "Transcriptome study" sub-study  YES  NO

I agree to participate in the "Anal cytology" sub-study  YES  NO

I agree to participate in the "Socio-behavioural" sub-study  YES  NO

On

**I, the undersigned, Dr ..... certify that I have communicated to the participant all information related to this trial, have answered all of the participant's questions and collected the participant's consent.**

On

Doctor's signature

**Write or affix the pre-completed label**

Department name: .....

Address and telephone:



## Information leaflet concerning the sub-study "Study of emtricitabine and tenofovir in blood, saliva and rectal samples"

Version 7.0 on 13 January 2014, which received the approval of the Ile de France IV EC on 30/01/2014

### As part of the ANRS IPERGAY trial

(Preventative Intervention for Exposure to Risks with and for Gays)

### **"ON DEMAND" ANTIRETROVIRAL TREATMENT AS PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV INFECTION IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN**

If you agree to participate in the trial, the investigating physician may also invite you to participate in the "Pharmacokinetic study of emtricitabine and tenofovir in blood, saliva and rectal samples", with emtricitabine and tenofovir being the 2 molecules that make up Truvada®.

The sub-study objective is to measure the concentration of 2 molecules in the blood (in total blood, in plasma and in cells), saliva and rectal tissue, at different times (0, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 h) during the first 24 hours following a single administration of 2 tablets of Truvada® and, and only in the blood 15 days after taking the drug. This study will also study the infection of the rectal tissue with HIV based on the quantity of antiretrovirals in this tissue.

This study will be conducted before you are enrolled in the main trial. It will run for 3 weeks:

First week	Second week	Third week
a day to day hospital plus an appointment the next morning	2 blood samples: 1 sample one day and a second sample another day (non-consecutive day 1)	2 blood samples: 1 sample one day and a second sample another day (non-consecutive day 1)

The study will be conducted on 12 volunteers.

You are free to refuse to participate in this sub-study, while still participating in the main study.

If you agree to participate, you just need to indicate this on the consent form.

#### **What does this sub-study consist of?**

If you agree to participate in this sub-study, the first week you will go to day hospital of the hospital Saint-Louis between 8 and 8:30 a.m. A sampling device (Cathlon) will be inserted into a vein in your arm in order to be able to draw blood without needing to prick you

again. A first sampling will be performed before the drug is taken (3 mL or 1 tube). Then you will take the 2 tablets of Truvada® and blood samples on the Cathlon will be performed at 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h after taking the drug ((3 mL at 30 min, 1h, 4h, 8h and 23 mL at 2h). The Cathlon will be removed at 8 h. You will return the next morning for a blood draw 24 h after taking the 2 tablets (23 mL).

A saliva sample will be performed at the same time (before taking the tablets, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 h after taking the 2 tablets). This sample consists of chewing a piece of cotton for approximately 45 seconds.

You will have two sessions of rectal samples during an anoscopy, which will also be used to test for condyloma ("genital warts" caused by the HPV virus). The first series (8 samples) will take place before taking the drug and the second series (6 samples) will take place at one of the time point (after 30mn, or 1 hour, or 2 hours or 4 hours, or 8 hours, or 24 hours) after taking the 2 tablets. Following these samples, a healing period is needed (approximately 1 or 2 weeks) during which anal relations will need to be avoided or a condom must be used.

You will come back to the hospital Saint-Louis on the second and the third weeks for a blood sample of 23 mL on the first day, then a second blood sample of 3 mL on the second day (non-consecutive day 1)

The total quantity of blood drawn during this study is 113 mL.

Blood and saliva samples will be sent to biochemistry laboratory of the hospital Saint-Louis. Samples will be frozen and stored until measurements of the two molecules by this laboratory.

Six of the rectal samples collected during the first session and four of the rectal samples collected during the second session will be sent directly to the Institut Universitaire d'hématologie of the hospital Saint-Louis, in Paris, for studying the tissue infection.

Two of the rectal samples collected during each session will be sent to the virology laboratory of the hospital Saint-Louis where samples will be frozen. Then they will be sent to the toxicology laboratory of the hospital Bichat for measurement of rectal concentrations.

If you agree to participate in this study, you must respect your appointments and agree to spend 8 hours at the day hospital of the hospital Saint-Louis. You will be compensated on an hourly rate based on the constraints you must undergo (240 euros).

# Consent form for the pharmacokinetic sub-study

Version 7.0 on 13 January 2014, which received the approval of the Ile de France IV EC on 30/01/2014

Sponsor: Inserm-ANRS      Coordinating Investigator: Pr. Jean-Michel MOLINA

Mr .....(first name and surname)

**I certify:**

- that I received the information leaflet concerning the pharmacokinetic sub-study of 13 January 2014,
- that I had the possibility to ask all of the questions that I wanted regarding the nature, objectives, potential risks and constraints related to my participation in this sub-study,
- that I have had enough time to reflect between when I received the information and signing this consent form.

I understand the constraints related to my participation, particularly the various samples that will be taken (blood, saliva and rectal samples) and the fact that I will have to remain for 8 hours at the investigative site and will return the next day for a sample (blood and saliva), and 2 times per week over the next 2 weeks for a blood sample.

I understand that I am free to interrupt my participation in this sub-study at any time without explaining why, but I will do my best to inform the physician of this.

I have noted that the blood, saliva and rectal tissue samples will be performed during the sub-study and stored in an anonymous manner. They will allow the analyses called for by the sub-study to be performed.

I agree for the data recorded at the time of this trial to be collected, processed and made digital. I understand that the right of access provided for under the amended law of 6 January 1978 regarding computers, files and freedom may be exercised at any time by the doctor who is following me as part of the research and that I may exercise my right to rectification and opposition.

I agree for the scientists involved in this study, as well as those mandated by the Health Authorities, in France and abroad, to have access to the information in the strictest respect of confidentiality.

My consent does not release the trial organizers of their responsibilities. I retain all my rights, as guaranteed by law.

I have been informed via the explanatory note in the main trial information leaflet that my biological samples may be used at the end of the trial for other research on HIV infection and other sexually transmitted diseases, **unless I oppose this.**

<input type="checkbox"/> <b>I authorise the storage of my biological samples for future research</b>	<input type="checkbox"/> <b>I oppose the storage of my biological samples for future research. These will be destroyed at the end of the trial.</b>
--	---

<b>I freely agree to participate in this study under the conditions specified in the information leaflet.</b>	
On <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Participant's signature <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>

<b>I, the undersigned, Dr ..... certify that I have communicated to the participant all information related to this sub-study, have answered all of the participant's questions and collected the participant's consent.</b>	
On <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Doctor's signature <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>
<b>Write or affix the pre-completed label</b> Department name: ..... Address and telephone: .....	

**PARTICIPANT COPY (attached to the information leaflet)**

## Consent form for the pharmacokinetic sub-study

Version 7.0 on 13 January 2014, which received the approval of the Ile de France IV EC on 30/01/2014

Sponsor: Inserm-ANRS      Coordinating Investigator: Pr. Jean-Michel MOLINA

Mr .....(first name and surname)

**I certify:**

- that I received the information leaflet concerning the pharmacokinetic sub-study of 13 January 2014,
- that I had the possibility to ask all of the questions that I wanted regarding the nature, objectives, potential risks and constraints related to my participation in this sub-study,
- that I have had enough time to reflect between when I received the information and signing this consent form.

I understand the constraints related to my participation, particularly the various samples that will be taken (blood, saliva and rectal samples) and the fact that I will have to remain for 8 hours at the investigative site and will return the next day for a sample (blood and saliva), and 2 times per week over the next 2 weeks for a blood sample.

I understand that I am free to interrupt my participation in this sub-study at any time without explaining why, but I will do my best to inform the physician of this.

I have noted that the blood, saliva and rectal tissue samples will be performed during the sub-study and stored in an anonymous manner. They will allow the analyses called for by the sub-study to be performed.

I agree for the data recorded at the time of this trial to be collected, processed and made digital. I understand that the right of access provided for under the amended law of 6 January 1978 regarding computers, files and freedom may be exercised at any time by the doctor who is following me as part of the research and that I may exercise my right to rectification and opposition.

I agree for the scientists involved in this study, as well as those mandated by the Health Authorities, in France and abroad, to have access to the information in the strictest respect of confidentiality.

My consent does not release the trial organizers of their responsibilities. I retain all my rights, as guaranteed by law.

I have been informed via the explanatory note in the main trial information leaflet that my biological samples may be used at the end of the trial for other research on HIV infection and other sexually transmitted diseases, **unless I oppose this.**

I authorise the storage of my biological samples for future research

I oppose the storage of my biological samples for future research. These will be destroyed at the end of the trial.

I freely agree to participate in this study under the conditions specified in the information leaflet.  
Participant's signature

On

Participant's signature

I, the undersigned, Dr ..... certify that I have communicated to the participant all information related to this sub-study, have answered all of the participant's questions and collected the participant's consent.

On

Doctor's signature

**Write or affix the pre-completed label**

Department name:

Address and telephone:

**INVESTIGATOR COPY (a copy is made for the sponsor)**

## APPENDIX E: REFERENCE DOCUMENT FOR COUNSELLING IN THE IPERGAY TRIAL

Jean-Marie Le Gall and Marie Préau

### Proposed principles for support and counselling

Pre-test interviews will be conducted by the doctor at each visit. These interviews are conducted by an interview guide who asks some systematised open-ended questions and there is follow-up by the doctor for the different steps (tested follow-up template in the ANRS COMTEST protocol).

In parallel to this brief interview, the accompanying party at the site will conduct brief preventative counselling at the time of each visit to allow for the exploration of perceived risks, behaviour that has been implemented, as well to address compliance.

In addition to this "obligatory" package, each participant will be asked to continue a personal step, participating in one of three motivational interviews during the year. Agreement, follow-up and the impact of a voluntary support step by trial participants seems like an interesting item to provide value as part of the study. It allows for the completion of the analysis of a preventative intervention, such as this study, avoiding thinking that the effects of the intervention are only due to the presence or lack of an active molecule. The intermediate results of PrEP studies in Africa have also gone in this direction.

Finally, each participant will be asked to participate in focus groups (semi-directed group interview) during the first three months of the trial to share with regard to adherence to the treatment and how participation in the trial is going.

### Procedures for different types of counselling interviews

#### 1. Pre-test interview performed by the doctor at each protocol consultation

Activity	Method	Time (minutes)
Introduction Contact made		1
Evaluation of risks taken	During the past (x) months, what do you think about the risks you have taken during one or more sexual relations?	2
Evaluation of compliance Perception of ties between compliance and taking risks	What difficulties have you encountered in taking your tablet? How well do you think you have followed the prescription regimen for your tablets each time it was necessary?	3
Medical exchange regarding compliance	What questions do you have regarding taking the tablets?	2
Anticipation and prevention plan	What do you think will be the results of your STD and HIV tests? How do you think things will go in the days to come with regard to this?	4

#### 2. Post-test interview by telephone with the site investigator

For volunteers whose additional exams do not show any signs of infection with HIV or STDs, there is no need to provide the results on-site. We think that it would be useful for this negative result to be accompanied by a telephone interview (lighter post-test interview) to ensure comprehension of the meaning of the results, notably with regard to serology windows.

If one of the additional exams shows an anomaly, the volunteer will be asked by the support team member to have an appointment with the doctor who, in this case, will provide the results and a post-test follow-up interview.

Activity	Method	Time
Provision of results	Discussion	1
Information on the meaning of the results	Discussion	1
Open-ended question on the effect of the results	How do these results make you feel?	2
Open-ended question on the impact of the results as regards future behaviour	In view of your results, how do you see things going during your next sexual relations? With whom might you discuss these results?	3

*3. Preventative interview performed at the time of each visit to the site by the support team member*

When greeting volunteers, the support team member takes the time to conduct an interview with the objective being to give volunteers the opportunity to express their experiences as part of this trial in a non-medical sense. For example, this interview could take the following format:

Activity		Time
Introduction Contact made	Discussion	1
Risk evaluation (exposure to risk according to the protective measures)	Discussion	2
Self-evaluation of risks taken (perception of exposure to risk based on protective measures)	Discussion	3
Exploration of strategies put into place (intention/action)	Discussion	4
Self-identification of barriers and difficulties	Discussion	2
Prevention plan (intention/motivation)	Discussion	3

*4. Motivational volunteer interview performed by off-site stakeholders*

The motivational interview is a semi-directive method, centred around the person and which allows for resistances to be identified and to direct the person towards increased motivation to act and change [1]. The central vector resides in conviction (the importance of adopting safer behaviour) and confidence (degree of confidence in one's own abilities to adopt safe behaviour), which allows change and is the motivation that will serve as the motor. This is a method or approach to communication that allows for the emergence and resolution, in a person, of ambivalence between the status quo and realising change, thus facilitating behaviour modification. This type of intervention brings new light to an intervention that is

often traditional, in which the corrective reflex and the elaboration of the advice to be adopted act on all other manners of intervention.

Accordingly, the baseline assumption stipulates that it is not always easy for a person to change his/her behaviour. In fact, the difficulty resides in the fact that the person who enters the PrEP protocol is not receptive to a discourse or seems to moralise or judge his behaviour. This reality also takes on greater importance in a population for which sexuality is expressed in a repressive manner. Furthermore, the person may not realise the need to change his practices. Therefore, the motivational interview may create a clashing discourse with someone. Accordingly, for the change process to function, both the participant and the consultant must work on motivation.

Change is defined as the result of a behaviour modification. Prochaska and Di Clément [2] are interested in the processes related to the intention to change. They describe 5 phases:

- Pre-intention to change
- Intention to change
- Preparation for action
- Action
- Maintenance of the change

The intent is to, at a minimum, lead the person to an intention to change, as defined by the authors.

- For the person: his motivation to change depends on desire, willingness to change and his capacity to make this change. The person must understand that there is a difference between the current situation (status quo) and what he would like to do. This state of tension is called a state of cognitive dissonance by Festinger [3]. Festinger defines this as "a disagreeable state of tension due to the simultaneous presence of two cognitions (idea, opinion, behaviour) that are psychologically inconsistent". The individual is in a position of discomfort when his thoughts are contradictory with his actions and, therefore, will have a tendency to reduce this contradiction. The person must also work on confidence in his ability to change, in order to modify his actions and not just his way of thinking.

- For the consultant, the objective consists in identifying and exploring the importance accorded, the capability of working on change in the person and, consequently, promoting behaviour development using his competence in managing the interview. Several interview techniques promote a climate of confidence: C. Rogers describes the necessary attitudes, but not sufficient so as to optimise the proper proceeding of a helping relationship: active listening, unconditional acceptance of the other person, absence of judgement, empathy [4]. It is thanks to these conditions that the perspective of change may come to light. If the person providing aid identifies a desire to change in the person, he/she must also reinforce the person's esteem, with the intention to modify actions and not as part of a system of thought, through the bias of congruency. The attitudes of Porter [5] are also a tool for the interview. The attitude of comprehension that manifests itself, among others, through reformulation or reflecting on sentiments, will promote the climate of confidence.

In summation, the baseline principles of the approach to the motivational interview are the following (Miller & Rollnick, 2006): to express empathy, make progress on divergences, thereby doubts should increase the person's ambivalence, avoid arguments, play with resistance, reinforce the feeling of personal efficacy, the central vector resides in conviction (the importance of adopting safer behaviour) and confidence (degree of confidence in one's own ability to adopt safe behaviour), which leads to change and is the motivation that will serve as the motor.

The motivational interview has the objective of developing divergences in order to increase the perception of the importance of changing, to help the person explore and resolve his ambivalence.



Reference:

1. Miller, W.R. Rollnick, S (2006). *L'entretien motivationnel- aider la personne à engager le changement [Motivational interview - helping people engage in change]*. Paris. Interéditions-Dunod.
2. Prochaska, J.O. and C.C. Di Clemente, *The Transtheoretical Approach: Crossing Traditional Boundaries of Therapy*. Vol. I11. 1984, Homewood: Down Jones Irwin.
3. Festinger, L., *A Theory of Cognitive Dissonance*. 1957, Stanford: Stanford University Press.
4. Rogers, C., *Le développement de la personne [Human Development]*. 1967, Paris: Dunod.
5. Porter, G.H., *An introduction to therapeutic counselling*. 1950, Boston: Houghton Mifflin.

5. *"Compliance" focus group*

These focus groups have two objectives:

- An operational objective to support volunteers starting the trial, in the form of shared experience, comparing difficulties and solutions in order to follow the protocol.
- a data collection objective (recording and analysing exchanges) that will serve as complements to individual interviews for the qualitative part of the trial.

These interviews will be conducted in small groups (maximum of ten people) in a semi-directed format with an agenda for conducting the group. The group will be led by trained and certified community consultants.

### Journey of a participant in the IPERGAY trial:

Steps/Locations	Calendar	Biomedical interventions	Community interventions	Data collection
Recruitment/social meeting places, Consultation and STD screening		Information, interview	Contact, Interview	Contact number, materials distributed
Pre-enrolment Consent/Sites		Consultation STD Screening HIV Exam	Preventative counselling	Contact number, materials distributed CRF
Enrolment/Sites	<b>D0</b>	Consultation, prescription	Preventative counselling	Detailed behaviour questionnaire + CRF
			Proposed motivational interview (MI) (1)	Socio-behavioural qualitative study only for 60 volunteers Participation in MI Y/N, Month, Participation number, satisfaction questionnaire
Sites or associated places			Proposed Compliance focus group (1)	Registration Collection of participation (Y/N), participation number
	<b>M1</b>	Consultation, STD and HIV screening	Preventative counselling Pre-test interview	Short behaviour questionnaire + CRF
			Proposed motivational interview (1 or 2*)	
			Proposed Compliance focus group (2)	
	<b>M2</b>	Consultation, STD and HIV screening	Preventative counselling Pre-test interview	Short behaviour questionnaire + CRF
			Proposed motivational interview (2*)	
			Proposed Compliance focus group (3)	
	<b>[M2 + 15 days - M4 - 15 days]</b>		Support team member telephone contact	Compliance questionnaire form
	<b>M4</b>	Consultation, STD and HIV screening	Preventative counselling Pre-test interview	Short behaviour questionnaire + CRF
	<b>[M4 + 15 days - M5 - 15 days]</b>		Support team member telephone contact	Compliance questionnaire form
	<b>M6</b>	Consultation, STD and HIV screening	Preventative counselling Pre-test interview	Short behaviour questionnaire + CRF
	<b>....</b>		Proposed motivational interview (3)	

\* The first motivational interview will be proposed either on D0 or M1

<p style="text-align: center;"><b>APPENDIX F: SOCIO-BEHAVIOURAL STUDY</b></p> <p style="text-align: center;"><b>THEMATIC AREAS FOR QUALITATIVE INTERVIEWS - ENROLMENT PROCEDURE</b></p>
---

- **Thematic areas for qualitative interviews**

Enrolment interview

Biography

- Socio-demographic data (age, site of residence, job)
- Information on life trajectory: break-ups, moving out, perception of one's self in one's social environment

Sexual history

- Discovery of sexuality
- Discovery of homosexuality
- Coming out of sexual orientation
- First relations
- Frequency of sexuality
- Type of practices
- Type of partners: sexual relations, meet-up places
- Frequent social networks

Perception of prevention and risk

- Understanding of prevention
- Perception of at-risk practices/situations
- Types of condom use and negotiation with partner(s)
- Risk reduction practices: perception and potential implementation

Perception of the trial

- Knowledge of PrEP challenges
- Anticipation of potential effects for one's self/the community
- Concerns and hopes

M6 interview

Perception of one's self in the trial:

- Comfort and discomfort experienced during support
- PrEP acceptability
- With whom does the respondent speak about this?
- How has his participation in the trial been perceived by his friends? By him?

Sexual history since enrolment

- Number and type of partners
- Potential modification of sexual network? Type of practices? Ways of meeting people?
- Prevention/risk reduction behaviours implemented

PrEP and sexual relations

- Perception of effects on own sexual practices
- Potential modification of recourse to condoms
- Potential modification of recourse to risk reduction

Perception of prevention and risk

- Modification of knowledge of prevention
- Modification of the perception of at-risk practices/situations
- Use of psychoactive products
- Perceived effects of counselling

### M18 interview

#### Perception of one's self in the trial:

- Comfort and discomfort experienced during support
- PrEP acceptability
- With whom does the respondent speak about this?
- How has his participation in the trial been perceived by his friends? By him?

#### Sexual history since enrolment

- Number and type of partners
- Potential modification of sexual network? Type of practices? Ways of meeting people?
- Prevention/risk reduction behaviours implemented

#### PrEP and sexual relations

- Perception of effects on own sexual practices
- Potential modification of recourse to condoms
- Potential modification of recourse to risk reduction

#### Perception of prevention and risk

- Modification of knowledge of prevention
- Modification of the perception of at-risk practices/situations
- Use of psychoactive products
- Perceived effects of counselling

#### General exam for participating in the trial

- **Enrolment procedure for qualitative interviews**

Enrolment in the qualitative section based on the following diagram:

Enrolment period	First period (3 months)	Second period (3 months)	Third period (3 months)	Fourth period (3 months)	<b>Total</b>
Number of respondents (Paris)	8	8	8	8	<b>32</b>
Number of respondents (Lyon)	2	2	2	2	<b>8</b>
Number of respondents (Montreal)	5	5	5	5	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>60</b>

The enrolment periods take place every 6 months, for a duration of 3 months. Then, new people entering the trial are systematically asked to participate in the qualitative section of the research.

The table above presents the number of people to be recruited according to the cities and enrolment periods.

## **APPENDIX G: SCREENING AND TREATMENT OF STDs DURING THE TRIAL**

(Ref. 42)

The evaluation of the incidence of sexually transmitted diseases (STDs) and their response to treatment is part of the secondary endpoints of the study.

It entails a clinical exam and systematic screening for various STDs by the investigator during protocol consultations and the reporting of all STDs that occur between visits (if possible, documenting the diagnosis and treatment).

**A) Systematic surveillance is recorded in the table on the following page**

<b>W-4</b>	<b>D0</b>	<b>M1</b>	<b>M2, and at the time of each visit, etc.</b>	<b>M6, and every 6 months</b>
<p><b>History of STDs</b></p> <p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condyloma; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>	<p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condyloma; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>	<p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes exam</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condyloma; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>	<p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes exam</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condyloma; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>	<p><b>Clinical exam:</b> Throat, anal, testicular, penal and inguinal lymph nodes exam</p> <p>Clinical symptoms of STDs to search for (buccal, anal, genital ulcerations; condyloma; urethral symptoms: discharge, burning, tingling; testicular pain; ano-rectitis, etc.)</p>
<p>Samples based on symptoms (STD)</p>	<p><b>Systematic screening of STDs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buccal and anal swab samples (Gonococcus-Chlamydia, HPV)</li> <li>- First urine stream sample (Gonococcus-Chlamydia PCR)</li> </ul>	<p>Samples based on symptoms (STD)</p>	<p>Samples based on symptoms (STD)</p>	<p><b>Systematic screening of STDs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buccal and anal swab samples (Gonococcus-Chlamydia, HPV)</li> <li>- First urine stream sample (Gonococcus-Chlamydia PCR)</li> </ul>
<p><b>Serologies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatitis B: HBs Ag, anti-HBc Ab and anti-HBs Ab</li> <li>- Hepatitis C: anti-HCV (with HCV PCR if positive serology)</li> </ul>	<p><b>If HBs Ag, anti-HBc Ab and negative anti-HBs (W-4 exam):</b> 1<sup>st</sup> injection of HBV vaccine</p> <p><b>Serologies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syphilis</li> <li>- Hepatitis A: IgG</li> </ul>	<p><b>If HBs Ag, anti-HBc Ab and anti-HBs negative (W-4 exam):</b> 2<sup>nd</sup> injection of HBV vaccine</p> <p><b>If HAV IgG negative (D0 exam):</b> 1<sup>st</sup> HAV vaccine injection</p>		<p><b>M6:</b> 3<sup>rd</sup> HBV vaccine injection (if HBs Ag, anti-HBc Ab and anti-HBs Ab negative at W-4): and 2<sup>nd</sup> injection of the HAV vaccine (if HAV IgG negative at D0)</p> <p><b>M12:</b> HBV and HAV vaccination control with anti-HBs Ab, and anti-HAV Ab assays</p> <p><b>Serology</b></p> <p>Syphilis</p>
	<b>Stored Serum</b>	<b>Stored Serum</b>	<b>Stored Serum</b>	<b>Stored Serum</b>

In the event of a refusal of an HBV or HAV vaccination on D0, this may be performed later as part of the protocol with the same injection regimen. Moreover, in the event of elevated ALT during the trial, depending on the context, an HCV serology (serology and PCR), HBV (HBs Ag) or HAV (IgM and IgG) will be performed.

### \* **Systematic screening of STDs:**

A single swab allows for several infectious agents to be detected using PCR and 2 swab samples will be performed (one in the mouth and one in the anus).

This research will be performed systematically **every 6 months** and the volunteer will be provided with the results for syphilis and chlamydia and gonococcus infections.

- Urine PCR: collect the first urine stream in an ECBU jug, to be stored at 4°C (chlamydia, gonococcus)
- Throat PCR: collect by rubbing back and forth, the inside of the cheeks and the palate with the flocked swab, whose tip is then cut off and immersed in the transport media, COPAN 3ml, to look for chlamydia and gonococcus. To be stored at 4°. An aliquot of the supernatant will be stored for HPV- Perform a sample (a swab)
- Anal PCR: collect by using a flocked swab, introduced in the anus and turned 2 or 3 times, the tip is then cut off and immersed in the transport media, COPAN 3ml, to look for chlamydia and gonococcus. To be stored at 4° (an aliquot of the supernatant will be stored for HPV- Perform a sample (a swab))

Additional samples for participants in the ancillary study “anal cytology” (200 participants, see appendix I).

In addition

- at D0 and M24:

- anal sample for cytology and HPV virology with sheath swab and ThinPrep media (20 mL ThinPrep bottle)
- genital sample with sheath swab and ThinPrep media (10 mL ThinPrep tube)
- oral : mouthwash

- at M6, M12, M18:

- anal and genital samples with sheath swabs and ThinPrep media (10 mL ThinPrep tube)
- oral : mouthwash

Syphilis serology: 1 dry TPHA and VDRL (or PCR) test tube using the same test for the same patient during the entire duration of the protocol.

## **B) Treatment of symptomatic STDs**

### **1 - Urethritis with discharge (2 standard cotton swabs):**

**Sampling:** discharge swab

Inoculate a gel (Columbia) with blood and a VCAT gel, if possible at the site.

The gels will be stored at night in a 37°C incubator, in plastic jars enriched with CO<sub>2</sub> for VCAT boxes.

First urine stream for PCR *Chlamydia* + gonococcus **stored at 4°C**

**Treatment:**

Ceftriaxone 500 mg IM (or cefixime 400 mg as a single dose, as an alternative)

Azithromycin 1 g as 1 single oral administration



Order for the partner

## **2 - Urethritis without discharge (dysuria, burning)**

**Sample:** collection from the 1<sup>st</sup> urine stream for gonococcus PCR - *chlamydia*, to be stored at 4°

**Treatment:** Azithromycin 1 g as 1 single oral administration

## **3 - Genital ulceration (penis, anus, scrotum)**

All genital ulcerations must be the subject of a sampling. The only exception may be a typical recurrence of herpes (blisters) that have already been virologically documented.

No direct tests, notably dark-field microscopy may be planned as part of the protocol consultations.

**The bacteriological** samples must be performed according to the following procedure:

- a) sample with flocked swab on ulcer for COPAN transport media (PCR: **Chlamydia + herpes**)
- b) Lymph node puncture, if fluctuation for the insemination of the Chlamydia transport media (**Nicolas Favre**)
- c) First morning urine stream for PCR systematic Gonococcus and Chlamydia.
- d) Blood test: TPHA + VDRL

**Treatment:** Extencilline: one injection of 2.4 MU, IM, systemic  
 Valacyclovir 500 mg x 2/day 5 days if recurrence of HSV  
                   500 mg x 2/day 10 days if primary infection  
 Doxycycline 100 mg x 2/day for 21 days if suspicion of  
 Nicolas Favre

## **4- Condyloma**

It is a clinical diagnosis.

**Treatment:** depends on the number of lesions and their topography

If few lesions: possible cryotherapy

If numerous lesions: order for Imiquimod (Aldara®) or Condyline®

If peri-anal lesions: refer to a proctologist to verify whether or not there are intracanalicular lesions to be treated

Refer these subjects to a specialist for a follow-up consultation

## **5- Ano-rectitis (anal effusion, pain during defecation or during anal relations)**

**Sample** with a swab in the anus and the rectum for PCR Chlamydia, gonococcus and Herpes (on the same transport media, to be stored at 4°C)

Serology: TPHA - VDRL

**Treatment:** Ceftriaxone 500 mg IM  
 Doxycycline 200 mg /day orally for 21 days  
 Valacyclovir 100 mg x 2/day 10 days for primary infection with HSV

## **6- Skin rash**

Skin or mucous rash indicative of syphilis

**Diagnosis:** TPHA, VDRL serology

INVS declaration

**Treatment:** Extencilline® 2.4 M units unless allergic to penicillin

Doxycycline 100 mg x 2/day 15 days if allergic to penicillin

**If in doubt, wait for the serology results**

**In the event of a latent syphilis injection, only detected in the serology:**

- a single injection of Extencilline® if the injection is early (negative test less than one year ago)

- 3 injections at one-week intervals in cases to the contrary.

### **7 - Inguinal adenopathy**

- Venereal lymphogranulomatosis (Nicolas Favre) unilateral and sensitive inguinal lymph nodes (test for anorectitis): lymph node puncture (COPAN media transport) to test for chlamydia and to treat with Doxycycline 100 mg x 2/day for 21 days

- Genital herpes: Valacyclovir 500 mg x 2/day 5 days if recurrence of HSV  
500 mg x 2/day 10 days if primary infection

- Syphilis: Extencilline® 2.4 M units unless allergic to penicillin

- Soft chancre (H. Ducreyi): painful anal ulceration with purulent inguinal lymph node: Azithromycin 1 g single dose or Ceftriaxone 500 mg IM

### **Follow-up on treatment of STDs:**

- Provide a prescription for the treatment of partners
- A control PCR test may be planned to follow up on chlamydia and gonococcus infections at least 1 month after treatment, or during the following visit.
- For syphilis, serological follow-up is performed at 6 to 12 months and it is desirable to document a decrease of 4 titers of non-treponemal antibodies.

### **Vaccination regimens for hepatitis viruses**

Hepatitis A: two injections at 6- or 12-month intervals

Hepatitis B: 3 injections at 0, 1 and 6 months

**APPENDIX H: ACTIONS TO BE TAKEN IN THE EVENT OF ACCIDENTAL EXPOSURE TO HIV**

Do not continue Truvada<sup>®</sup> alone, which may be a placebo.

**POST-exposure prophylaxis** under normal conditions to provide the initial treatment, then a consultation with accompanying staff for the trial in 3 days.

Tritherapy for 28 days with the association of

Combivir: 1 in the morning and in the evening

Kaletra: 2 in the morning and in the evening

Interruption of PrEP during this treatment period.

Resumption of pre-exposure prophylaxis beginning at the end of treatment.

Virological control (plasma HIV-RNA) and HIV serology at the following protocol-scheduled visit.

**APPENDIX I: ANAL CYTOLOGY STUDY AND DETECTION OF HPV**

Isabelle HEARD, Michel FAVRE (CNR HPV Institut Pasteur)  
Jean-François FLEJOU (Laboratoire d'anatomopathologie – Hôpital Saint-Antoine)

The human papillomavirus (HPV) are a group of small DNA viruses that includes more than 100 genotypes, with about forty of them infecting mucosal membranes, particularly those of the genital tract. HPVs are classified according to their oncogenic potential in high-risk HPV (HRHPV) or low risk (BRHPV). Among HRHPV, genotypes 16 and 18 are the most oncogenics, they are responsible for 70% of cervical cancer and other anogenital cancers and oropharynx. Among BRHPV, genotypes 6 and 11 are the most frequent; they are responsible for about 90% of genital warts. [1]

Recent data from the HIM Study show that genital infection with HPV is detected with the same prevalence in men, whether homosexual or heterosexual, it is 50%. Similarly, the rate of infection by HRHPV is similar and is 30% in both groups. The five most frequently detected genotypes are HPV 6, 16, 61, 45 and 81 [2].

The prevalence of anal infection by oncogenic HPV is higher among homosexuals (MSM) than in heterosexual and independent of age. Thus, in a recent Australian study, infection with oncogenic HPV (HC2 test positive) was detected in 79% of MSM. This rate ranged from 73% in patients not infected with HIV and 94% in HIV-infected patients. A multiple infection was common with an average of 4 different genotypes detected. The HPV16 was detected in one third of the samples [3]. Lower prevalence of infection with HRHPV have been described in studies of MSM in the USA: the rate of anal infection was only 22%, the rate of infection by HPV16 was 12% and the average number HPV detected was 1.8 [4].

In the United States as in Northern Europe, the incidence of anal cancer is increasing in both men and women. In men, the risk of anal cancer is 10 to 20 times higher among MSM than among heterosexual men and anal cancer is one of the most common cancers among homosexuals. Its incidence was estimated at 13 to 37/100 000 before the advent of AIDS. [5] More recent studies have reported incidence of 50 to 80/100 000 in the same population. About 90% of anal canal cancers are caused by HPV, and HPV16 and 18 were found in 92% of cancers due to HPV (IARC 2009).

The natural history of anal infection with HPV and risk factors for development of precancerous lesions and cancer is still not well known, unlike the natural history of HPV infection and related disease in the cervix. If the Pap test screening for cervical cancer has proved its effectiveness in the prevention of cancer, there is still no consensus on the recommendations of anal cancer screening or for the treatment of precancerous lesions. The Katz study, conducted in 2009, showed no decrease in the incidence of anal cancer despite organized screening [6]. The sensitivity of the anal Pap smear is moderate, varies depending on the study [7] and is lower than the cervical Pap smear [8]. Its specificity for the detection of precancerous lesions is very low and there is currently no consensus on its role in detecting anal lesions [9].

The objectives of this study are to perform anal cytology in 200 men enrolled in the ANRS IPERGAY and describe the characteristics of HPV infection in this population. The realization of anal cytological smears will help to detect lesions and explore the relationship between HPV infection and anal cytology.

## Références

1. Schiffman, M., et al., Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
2. Nyitray, A.G., et al., The prevalence of genital HPV and factors associated with oncogenic HPV among men having sex with men and men having sex with women and men: the HIM study. *Sex Transm Dis*. **38**(10): p. 932-40.
3. Vajdic, C.M., et al., Anal human papillomavirus genotype diversity and co-infection in a community-based sample of homosexual men. *Sex Transm Infect*, 2009. **85**(5): p. 330-5.
4. Chin-Hong, P.V., et al., Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis*, 2004. **190**(12): p. 2070-6.
5. Daling, J.R., et al., Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA*, 1982. **247**(14): p. 1988-90.
6. Katz, K.A., et al., Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality? *Ann Intern Med*, 2009. **150**(4): p. 283-4; author reply 284-5.
7. Mathews, W.C., et al., Estimating the accuracy of anal cytology in the presence of an imperfect reference standard. *PLoS One*. **5**(8): p. e12284.
8. Mathews, W.C., W. Agmas, and E. Cachay, Comparative accuracy of anal and cervical cytology in screening for moderate to severe dysplasia by magnification guided punch biopsy: a meta-analysis. *PLoS One*. **6**(9): p. e24946.
9. Ho, K.S. and R.D. Cranston, Anal cytology screening in HIV-positive men who have sex with men: what's new and what's now? *Curr Opin Infect Dis*. **23**(1): p. 21-5.

### ▪ Procedure for collecting anal, genital and oral samples

#### - At D0 and M24 :

**Anal sample for anal cytology and HPV genotyping:** humidify a sheath swab in sterile saline and insert it, then rub firmly in a circular manner around the walls of the anal canal for 15 to 30 seconds. Then insert the swab in the ThinPrep bottle and shake firmly for 10 to 15 seconds in order to disperse the cells.

The ThinPrep bottle (20 mL), bearing a label with the participant's identification in the trial is stored at room temperature on site. The completed fact sheet together with the bottle is to be sent to Pr Fléjou's pathology department at Saint-Antoine Hospital (by post in the provided envelopes) which will perform the anal cytology. The result of the anal cytology will be sent to SC10-US019 and to the investigating site.

The pathology department will then prepare 3 aliquotes of 2mL each bearing the labels provided by SC10-US019 and send it to the Virology department at Saint-Antoine Hospital to be transferred to EFS (tight flow collect).

**Genital sample for HPV detection and genotyping:** humidify a sheath swab in sterile saline and rub it on the frenum praeputii, foreskin, glans and urethral opening. Then insert the swab in the ThinPrep tube and shake firmly for 10 to 15 seconds in order to disperse the cells.

The ThinPrep tube (10 mL) bearing a label with the participant's identification in the trial is stored at room temperature on site. The completed fact sheet together with the bottle is to be sent to the laboratory in charge of biological sample banks to be treated (according to the procedure established by the HPV CNR of Institut Pasteur). The resulting aliquots will be transferred to EFS (tight flow collect).

**Oral sample for HPV detection and genotyping:** the participant is asked to gargle with a mouthwash (40 mL Listerine mouthwash) and spit it out in a bottle.

The bottle (50 mL) bearing a label with the participant's identification in the trial is stored at room temperature on site. The completed fact sheet together with the bottle is to be sent to the laboratory in charge of biological sample banks to be treated (according to the procedure

established by the HPV CNR of Institut Pasteur). The resulting aliquots will be transferred to EFS (tight flow collect).

- **At M6, M12, M18 visits:**

**Anal sample for HPV detection and genotyping:** humidify a sheath swab in sterile saline and insert it, then rub firmly in a circular manner around the walls of the anal canal for 15 to 30 seconds. Then insert the swab in the ThinPrep bottle and shake firmly for 10 to 15 seconds in order to disperse the cells.

The ThinPrep tube (10 mL) bearing a label with the participant's identification in the trial is stored at room temperature on site. The completed fact sheet together with the bottle is to be sent to the laboratory in charge of biological sample banks to be treated (according to the procedure established by the HPV CNR of Institut Pasteur). The resulting aliquots will be transferred to EFS (tight flow collect).

**Genital sample for HPV detection and genotyping:** humidify a sheath swab in sterile saline and rub it on the frenum praeputii, foreskin, glans and urethral opening. Then insert the swab in the ThinPrep tube and shake firmly for 10 to 15 seconds in order to disperse the cells.

The ThinPrep tube (10 mL) bearing a label with the participant's identification in the trial is stored at room temperature on site. The completed fact sheet together with the bottle is to be sent to the laboratory in charge of biological sample banks to be treated (according to the procedure established by the HPV CNR of Institut Pasteur). The resulting aliquots will be transferred to EFS (tight flow collect).

**Oral sample for HPV detection and genotyping:** the participant is asked to gargle with a mouthwash (40 mL Listerine mouthwash) and spit it out in a bottle.

The bottle (50 mL) bearing a label with the participant's identification in the trial is stored at room temperature on site. The completed fact sheet together with the bottle is to be sent to the laboratory in charge of biological sample banks to be treated (according to the procedure established by the HPV CNR of Institut Pasteur). The resulting aliquots will be transferred to EFS (tight flow collect).

**APPENDIX J: MEASUREMENT OF HAIR CONCENTRATIONS****Measurement of hair concentrations in the IPERGAY trial: rationale and procedure**  
(Gilles Peytavin)**Rationale**

On the one hand, in view of the intra- and inter-individual variabilities of the plasma (intestinal absorption), intracellular and tissue pharmacokinetics of tenofovir and, on the other hand, the "intermittent" option of the administration regimen selected in the IPERGAY trial, the measurement of tenofovir in the hair is a new marker of non-invasive compliance, with easier access and which is, above all, more predictive of potential under-dosages.

Whereas the plasma sample provides information on the near history of therapeutic and pharmacokinetic events, hair is more informative with regard to older events and reflects chronic exposure (accumulation). Hair analysis is a technique that has been proven to evaluate the exposure of individuals to xenobiotics: narcotics, drugs and pollutants. With regard to drugs, after selective extraction, the assays are performed using liquid-phase chromatography in combination with adapted detection. The primary indication is with regard to therapeutic monitoring, in addition to blood assays, or when these were not performed. It may also be used to show evidence of unreported, illicit or even criminal drug exposure. Finally, it constitutes a very useful tool in clinical diagnosis, particularly in cases of late biological investigations.

The first application of hair analysis is old, and dates back to 1836, when Marsh developed a method to screen for arsenic in the hair. At the time, it was believed that skin appendages were able to concentrate arsenic. More recently, beginning in the 1960s, different studies were conducted on exposure to heavy metals and on their levels in the hair. The analysis of organic substances attached to the hair after exposure to xenobiotics appeared at the beginning of the 1980s and was made possible through the development of new, very sensitive and very specific analytical methods, such as radio-immunology (RIA) or gas-phase chromatography combined with mass spectrometry (GC-MS), and more recently liquid-phase chromatography combined with diode array measurements (HPLC-DAD) or with mass spectrometry (LC-MS/MS) [Goullé JP et coll, 1997]

The majority of work published to date concerns forensic medicine. As for applications in the medical field, while the field of investigation is immense, studies are less numerous.

The interest of the hair analysis resides in the fact that it allows for the measurement of exposure to xenobiotics over the long-term, as opposed to measurements in traditional mediums: blood and urine. This detection window is much longer with long hair. In fact, root growth is close to 0.3 to 0.4 mm per day, and each 1.0 cm segment is sensitive to the history of one month of exposure. This particularity is of major interest in medical practice, since the hair may constitute the only means of a biological history available to us, allowing for exposure to one or more substances to be dated. Moreover, the sampling is not traumatic and its storage is unlimited, as has been shown by the analysis of samples originating in pre-Columbian mummies in which cocaine and its metabolite, benzoylecgonine, have still been found.

This skin appendage entails a significant protein history, which has been produced by proteins that have been used up by capillary micro-circulation. These proteins also perform a transport function for drugs, narcotics or pollutants, for which regular exposure leads to accumulation in the protein history of the hair. In fact, the incorporation of xenobiotics in the skin appendages is much more complex, since it causes the intervention of other mechanisms, among which the incorporation of numerous substances from the sweat and sebum must be cited. The incorporation of drugs in the hair has been the subject of various work showing that the affinity of different molecules for melanin and their lipophilia, as well as their membrane permeability, plays an important role. With regard to drugs, the incorporation of active ingredients is variable, depending on the physio-chemical characteristics of the

molecules (lipophilia, pH), but the hair has, as a general rule, been shown to have concentrations greater than those found in the blood.

The hair is generally collected from the top and back of the head, at the level of the posterior vertex. A lock of approximately 60 to 100 pieces of hair (the diameter of a pencil) is generally sufficient. After root-extremity orientation using an elastic (set 1 cm from the root before the cut, which facilitates this operation), the lock is collected as close to the scalp as possible and cut with scissors. The roots are not necessary; there is no need to rip out the hair. The hair is stored in a dry tube or envelope, at room temperature. The hair is then ground up into a powder in a ball-tube mill, or cut into short 1 to 2 mm segments. Then, they are subjected to alkaline, acidic or enzymatic hydrolysis, or to simple methanol incubation.

With regard to medical practice, the hair analysis has proven extremely interesting in order to control proper long-term therapeutic compliance. This approach is particularly useful in patients for whom an interview is difficult, or even impossible. As part of therapeutic monitoring, it provides pertinent information, confirming a prescription or dispensing error, when clinical disorders are found in a patient under treatment, when blood tests are not performed. Moreover, the majority of studies show that there is a correlation in terms of the group between the daily dose and the concentration in the hair [Kintz P, 1995, Tracqui A et coll, 1992, Matsuno H et coll, 1990; Sato H et coll, 1993; Goullé JP et coll, 1997; Mizuno A et coll, 1994; Uematsu T et coll, 1994; Deveaux M et coll, 1997].

In the field of HIV infection, several studies confirm the interest of hair analyses so as to assess compliance difficulties, under-dosage and in order to correlate plasma exposure to virologic response. The first studies were conducted with an HIV protease inhibitor (indinavir), with a short half-life and low genetic barrier [Bernard L et coll, 1998; Servais J et coll, 2001; Bernard L et coll, 2002; Duval X et coll 2007], then were explored in greater depth with other antiretrovirals, such as efavirenz or lopinavir [Huang Y et coll, 2008; Gandhi M et coll, 2009]. In all cases, the measured concentrations of antiretrovirals in the hair were predictive of virologic response.

In pre-exposure prophylaxis trials for HIV infection, the measurement of hair concentrations of tenofovir (4 to 6 weeks after the first samples) was shown to have a benefit on several occasions, in terms of:

- 1- Correlation to the dose of TDF received
- 2- Correlation to the counting of the tablets returned to the Pharmacy
- 3- Correlation to the plasma exposure of TFV
- 4- Correlation to the adherence to TDF with better sensitivity (98%) and specificity (98%) than the intracellular and plasma concentrations [Liu A et coll, 2010 and 2011]

Furthermore, in the iPrEx trial, the conclusions of the compliance analysis seem rather prudent in terms of the use of self-reporting indicators of high compliance so as to give preference to independent markers of poor compliance [Amico R et coll, 2011].

Moreover, it is possible that high concentrations of tenofovir in the hair could be correlated to a potential deterioration in terms of tubular renal function, which could lead to tenofovir plasma over-exposure.

Currently, the measurement of xenobiotics in the hair is a recognised method. For the first time, a technique that was initially used for narcotics for medico-legal purposes has been extended to the medical field and other molecules. This analysis, which provides qualitative and quantitative information, is the ideal complement to blood and urine measurements.

In conclusion, hair has the unique property in that it serves as a historic calendar of the consumption of xenobiotics and is associated with considerable analytical progress, which could contribute to the improvement of patient treatment and to the evaluation of new therapeutic strategies, such as PreP.



## Hair collection procedure

### Necessary materials:

- 1- 1 pair of scissors
- 2- 1 small elastic band
- 3- 1 plastic baggie (or polypropylene tube)
- 4- 2 identification labels with the following indications:
  - a. IPERGAY trial
  - b. Site Identification
  - c. Subject Identification
  - d. Trial period
  - e. Sample date
  - ➔ 1 label to be affixed on the sample
  - ➔ 1 other label on the sample sheet
- 5- 1 sample sheet with the following indications: IPERGAY Trial, Site Identification, Subject Identification, Period in the trial, Sample date + responses to questions:
  - a. Hair colour
  - b. Dyed hair colour
  - c. Hair discolouration
  - d. How many shampoos during the past 3 days
  - e. Bald, making the sample impossible
- 6- Postal envelope addressed to "Dr Gilles Peytavin, Toxicology and Pharmacokinetic Laboratory, GH X Bichat-CI Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France"

### Hair collection procedure:

- 1- At the back of the head, at the highest point in the back, grasp a lock of hair with the diameter of a pencil between two fingers
- 2- If possible, choose the longest lock of hair possible, at least 2 cm (each 1.0 cm segment represents the history of the past month of exposure)
- 3- Using a small elastic band, tie the hair together as close to the root as possible
- 4- Using a pair of scissors, cut the lock of hair as close to the scalp as possible

### Storing the hair sample:

- 1- Place the lock of hair tied with an elastic band in the plastic baggie (or the polypropylene tube) for this purpose and duly labelled with the subject's name
- 2- Place the duly completed order sheet in the envelope provided for this purpose
- 3- Store at room temperature before sending by post to the Analysis Laboratory

### Other comments:

- 1- DO NOT DIG OUT THE hair, the roots are not necessary for the hair analysis
- 2- DO NOT USE Scotch tape to tie the hair, which will leave a sticky residue that may affect the analysis
- 3- IF POSSIBLE, collect the hair samples before the subject goes for a haircut

### Bibliographic references:

Goullé JP, Kintz P. Le cheveu : un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Annales de Biologie Clinique*. 1997, 55 : 5, 435-42.

Kintz P, Marescaux C, Mangin P. Testing human hair for carbamazepine in epileptic patients : is hair investigation suitable for drug monitoring. *Hum Exp Toxicol* 1995 ; 14 : 812-5.

Tracqui A, Kressig P, Kintz P, Pouliquen A, Mangin P. Determination of amitriptyline in the hair of psychiatric patients. *Hum Exp Toxicol* 1992 ; 11 : 363-7.

Matsuno H, Vematsu T, Nakashima M. The measurement of haloperidol and reduced haloperidol in hair as an index of dosage history. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29 : 187-94.

Sato H, Uematsu T, Yamada K, Nakashima M. Chlorpromazine in human scalp hair as an index of dosage history : comparison with simultaneously by measured haloperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ; 44 : 439-44.

Goullé JP, Noyon J, Bietry F, Patricot B, Roumajon A, Bouige D. Hair opiates during pain treatment. *Forensic Sci Int* 1997 ; 84 : 137-44.

Mizuno A, Uematsu T, Nakashim M. Simultaneous determination of ofloxacin, norfloxacin and ciprofloxacin in human hair by high-performance liquid chromatography and fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994 ; 653 : 187-93.

Uematsu T, Kondo K, Yano S, Yamaguchi T, Umemura K, Nakashima M. Measurement of temafloxacin in human scalp hair as an index of drug exposure. *J Pharm Sci* 1994; 83 : 42-5.

Deveaux M, Mornay E, Revuelta E, Gosset D. Immunoassay of digoxin in hair. *Forensic Sci Int* 1997 ; 84 : 219-23.

Bernard L, Peytavin G, Vuagnat A, de Truchis P, Perronne C. Indinavir concentrations in hair from patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1757-8.

Servais J, Peytavin G, Arendt V, Staub T, Schneider F, Hemmer R, Burtonboy G, Schmit JC. Indinavir hair concentration in highly active antiretroviral therapy-treated patients: association with viral load and drug resistance. *AIDS*. 2001 May 4;15(7):941-3.

Bernard L, Vuagnat A, Peytavin G, Hallouin MC, Bouhour D, Nguyen TH, Vildé JL, Bricaire F, Raguin G, de Truchis P, Ghez D, Duong M, Perronne C. Relationship between levels of indinavir in hair and virologic response to highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15;137(8):656-9.

Duval X, Peytavin G, Breton G, Ecobichon JL, Descamps D, Thabut G, Lepout C. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-1-infected patients treated with indinavir/ritonavir combination. *AIDS*. 2007 Jan 2;21(1):106-8.

Huang Y, Gandhi M, Greenblatt RM, Gee W, Lin ET, Messenkoff N. Sensitive analysis of anti-HIV drugs, efavirenz, lopinavir and ritonavir, in human hair by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008 Nov;22(21):3401-9.

Gandhi M, Ameli N, Bacchetti P, Gange SJ, Anastos K, Levine A, Hyman CL, Cohen M, Young M, Huang Y, Greenblatt RM; Women's Interagency HIV Study (WIHS). Protease inhibitor levels in hair strongly predict virologic response to treatment. *AIDS*. 2009 Feb 20;23(4):471-8.

Liu A, Vittinghoff E, Gandhi M, Huang Y, Chillag K, Wiegand R, Anderson P, Grant R, Greenblatt R, Buchbinder S. Validating Measures of tenofovir drug exposure in a U.S. Pre-exposure Prophylaxis Trial. Abs 86. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010. Boston, Ma.

Liu A, Gandhi M, Bacchetti P, Huang Y, Anderson P, Goggin K, Buchbinder S, Grant R and Greenblatt R. Validating Hair as a Biological Marker of TFV Drug Exposure in HIV PrEP. Abs 995. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011. Boston, Ma.

Amico R, Liu A, McMahan V, Anderson P, Lama J, Guanira J, Zheng J-H, Glidden D and Grant R. Adherence Indicators and PrEP Drug Levels in the iPrEx Study. Abs 95LB. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011. Boston, Ma.

**APPENDIX K: PHARMACOKINETIC STUDY PROTOCOL**

Gilles PEYTAVIN and Julien FONSART

The objective of this study is to be able to measure, after a single dose of Truvada<sup>®</sup> (2 tablets in a single dose), the kinetics of TDF and FTC concentrations in blood, saliva and rectal samples during the first 24 hours after this treatment is taken.

Blood and saliva samples will be collected in 12 volunteers at the following evaluation points: 0, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 hours after taking 2 tablets.

Two series of rectal biopsies will be performed in 12 volunteers during an anoscopy, which will also be used to search for condyloma, a series (6 biopsies) before taking the drug and a series (8 biopsies) at one of the evaluation points after taking the 2 tablets.

The anoscopy will be performed by an experienced proctologist.

The study will be conducted at day hospital of the hospital Saint-Louis (the participants of the 2 Parisian sites could participate).

**Blood draws****1- Pharmacokinetics on plasma and total blood**

3 mL in an EDTA tube at each evaluation point

The tubes are sent to the biological sample bank managing laboratory

For the biological sample banks:

Centrifuge for 10 minutes at 4000 rpm, then collect 2 aliquots of 500  $\mu$ L of plasma (1 aliquot will be used per assay, the other will be kept in the event of doubts)

Affix the labels provided by the SC10-US019

Store at -20°C minimum.

**2- Intracellular pharmacokinetics**

As part of a collaboration with the pharmacology laboratory of Prof. Craig Hendrix in the USA, whose purpose is to measure the concentrations of TVF-DP in PBMCs, cell lysates will be prepared and stored in the virology laboratory of the hospital Saint Louis for each participant at the following points (2h, 24h, D7 and D14) using the technique described at the end of the Appendix.

- take 20 mL (2 CPT tubes of 10 ml).

- send the tubes in time to Dr. Constance Delaugerre (Laboratory of Virology, Hospital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris)

- preparation of cell lysates according to the procedure. These lysates will be sent to the laboratory of Prof. Hendrix at the end of the study for the determination of TVF-DP if this technique has not been developed in Saint-Louis. Aliquots are labeled with labels provided by the SC10-US019 and then frozen at -80 ° C minimum.

**Saliva samples**

Samples will be performed on a Salivette<sup>®</sup> (Sarstedt). The cotton is removed from the Salivette<sup>®</sup> and will need to be chewed for about 45 seconds. The subject then puts the cotton in the tube, which will be closed using a stopper.

The Salivette<sup>®</sup> will be sent as soon as possible to Dr. Julien Fonsart, Biochemistry laboratory, hospital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris (if the centrifugation is not done immediately, the full Salivette<sup>®</sup> will be placed in a refrigerator).

The Salivette<sup>®</sup> will be centrifuged for 2 minutes at 1000 g. After centrifuging, the saliva collected in the lower part of the Salivette<sup>®</sup> will be distributed in aliquots of at least 500  $\mu$ L. The aliquots will then be labelled with the labels provided by SC10-US019, then frozen and stored at -20°C minimum.

All blood samples (plasma and total blood) and saliva samples will then be centralised at the biochemistry laboratory, hospital Saint-Louis (Dr Julien Fonsart) where samples will be frozen and stored until measurements.

#### Rectal biopsies

Two rectal biopsies will be sent as soon as possible to the virology laboratory of the hospital Saint-Louis (Dr Constance Delaugerre) to be immediately dry frozen at -80°C in a haemolysis tube. These frozen samples will be transferred at a later time to the Biochemistry-Pharmacology department at the hospital Bichat (Dr. Gilles Peytavin).

Six biopsies (T0), four biopsies (others times), will be sent as soon as possible to the unit U941 (see Appendix L).

All biological sample banks (plasma, saliva, rectal tissue) will be centralised at the EFS (tight flow collection).

#### Plasma and saliva TDF and FTC assays

They will be performed

- Plasma: on 100 µL of plasma from blood in EDTA tubes
- Saliva: on 250 µL of saliva from the Salivette® samples
- using liquid chromatography together with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)
- lower limit of quantification (LLOQ): plasma TDF 4 ng/mL, FTC 15 ng/mL
- linear ranges: TDF 4-400 ng/mL, FTC 15-1500 ng/mL ; saliva : TDF 0.25-50 ng/mL, FTC 2-2000 ng/mL.

These kinetic concentrations will be compared to the inhibitory concentrations of 50% for TDF (10 ng/mL) and for FTC (2 ng/mL) and to the C<sub>min</sub> of these two molecules (FTC: 77 ng/mL, TDF: 56 ng/mL).

(Benaboud S, Pruvost A, Coffie P, et al. Breast milk concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV-1 infected women in Abidjan TemAA step 2 (ANRS 12109). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010

## Intracellular pharmacokinetics – Technique procedure

Clinical Pharmacology Analytical Laboratory (CPAL)	
Standard Operating Procedure	
Document No.: -30001	Revision: E
Title: PBMCs – Preparation, Lysis and Storage	Page: 1 of 3

### 1.0 → Purpose

To establish the standard operating procedure for the preparation, lysis and storage of Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) by the Clinical Pharmacology Analytical Lab (CPAL) at the Johns Hopkins University School of Medicine.

### 2.0 → Required Materials and Equipment

- 2.1 → Na-citrate Cell Preparation Tubes (CPT Blue-Black Tiger Top; BD Vacutainer, Ref no: 362761)
- 2.2 → Centrifuge – refrigerated, swing-bucket rotor
- 2.3 → Disposable transfer pipettes
- 2.4 → 15-mL conical tube
- 2.5 → 1X-PBS (Gibco cat. no. 10010 or equivalent)
- 2.6 → Pipet-Aid
- 2.7 → Serological Pipettes – 25mL
- 2.8 → Pipette – 200µL, 1000µL
- 2.9 → Pipette Tips – 200µL, 1000µL
- 2.10 → 2.0mL Cryovials
- 2.11 → Accurate, quality-control-checked flow cytometer OR microscope, hemocytometer and Trypan Blue (Corning Cellgro Cat. No. 25-900-CI)
- 2.12 → Absorbent Tissue
- 2.13 → 70% Methanol (made with HPLC-grade or Molecular-grade water), -2-8°C
- 2.14 → Vortex

### 3.0 → Procedure

- 3.1 → Invert the Na-citrate CPT tube gently to mix the anticoagulant thoroughly. Keep the CPT tube upright at room temperature (20-25°C) until centrifugation. Document the appropriate sample/study identification information and the blood draw date/time on the appropriate sample/study form, if applicable.

**NOTE:** Logistics permitting, the time from blood draw to centrifugation should be ≤ 60 minutes. Otherwise, maximum time interval allowed must be determined based on the stability of the matrix and the analyte.

Clinical Pharmacology Analytical Laboratory (CPAL)	
Standard Operating Procedure	
Document No.: 30001	Revision: E
Title: PBMCs – Preparation, Lysis and Storage	Page: 2 of 3

- 3.2 → Centrifuge the CPT tube at room temperature (20-25°C) in a horizontal rotor centrifuge at 1800 x g for 20 minutes. Document the centrifugation start time on the appropriate sample/study form, if applicable.
- 3.3 → Gently invert the CPT tube 2 times, without disturbing the underlying gel, to suspend the PBMCs in the plasma. Transfer the cells, using a disposable transfer pipette from the CPT tube to an appropriately labeled 15 mL conical tube.
- 3.4 → Add PBS, using a serological pipette to bring the total volume of the conical tube containing the cells up to the 12 mL mark on the tube. Cap the 15 mL conical tube and mix by gently inverting.
- 3.5 → Centrifuge the conical tube at 400 x g for 15 min at 4 °C. Remove and discard supernatant.
- 3.6 → For samples involving 1–6 CPTs, pool all resuspended pellets in a single 15 mL conical tube in a TOTAL volume of 10 mL PBS. Adjust individual resuspension volumes accordingly. For example, if the original sample consists of 3 CPT tubes, there will be three 15 mL conicals at this step. Resuspend each pellet in 3 mL PBS, pool all suspensions into a single 15 mL conical tube and make up the volume to 10 mL with PBS.
- NOTE:** For study protocols that require PBMC-CD4+ cells to be processed and stored, count cells at this point. If the cell yield is above a pre-determined value (specific to the study and the analyte), split the cell/PBS suspension according to the study protocol requirements and proceed with CPAL SOP 30018-PBMC-CD4+ Cells – Preparation, Lysis and Storage.
- 3.7 → Transfer 0.1 mL of cells using a pipette to a 2.0 mL cryovial (labeled with explicit sample identifiers) for cell counting.
- 3.8 → Count cells and check viability using an accurate, quality control checked flow cytometer or the trypan blue dye exclusion method.
- 3.8.1 → Cell counting should ideally be performed within 1 hour following cell separation.
- NOTE:** If the cells cannot be counted within one hour, the cells can be stored at 2-8°C for up to 24 hours before counting. Document the storage time on the appropriate sample/study form if applicable.
- 3.8.2 → When the result of the cell count is received, document the number of cells in cells/mL and the % viability on the appropriate sample/study form if applicable.
- NOTE:** Do not wait for results of the cell count, immediately proceed through the next steps.
- 3.9 → Centrifuge the 15 mL conical tube at 400 x g for 15 minutes at 2-8°C to pellet the cells.
- 3.10 → Remove and discard as much of the supernatant as possible without disturbing the cell pellet using a pipette.

Clinical Pharmacology Analytical Laboratory (CPAL)	
Standard Operating Procedure	
Document No.: 30001	Revision: E
Title: PBMCs – Preparation, Lysis and Storage	Page: 3 of 3

3.11 → Add 1 mL (or a volume specified by the study procedure) of well-mixed, cold (2-8°C) 70% methanol to the 15 mL conical tube containing the PBMC pellet using a pipette. Vortex lightly and mix well using a 1000 µL pipette to lyse the cells completely.

**NOTE:** Prepare fresh 70% methanol lysing solution each day and store at 2-8°C for at least 2 hours before use.

3.12 → Aliquot the contents of the 15 mL conical tube in to appropriately labeled 2.0 mL cryovial(s) as required by the specific study protocol.

3.13 → Store lysate immediately at -80°C. Document the time the lysate was frozen on the appropriate sample/study form if applicable.

**APPENDIX L: RECTAL TISSUE HIV-1 PERMISSIBILITY STUDY PROTOCOL****Rationale**

The rectal mucosa is one of the primary means of entry of HIV during unprotected sex with a partner who is positive for HIV-1. HIV penetrates the covering epithelium via transcytosis without infecting it. After crossing this first barrier, HIV infects the CD4+ CCR5+ T lymphocytes of the sub-mucosa or is internalised by local dendritic cells. Then, these migrate towards the proximal lymph node to spread the infection, forming conjugates with CD4+ T lymphocytes.

One of the parameters for estimating the efficacy of the studied treatment is to evaluate the spread of molecules at the local level, at a concentration that is effective in protecting against the rectal transmission of HIV. In order to do so, rectal tissue is collected from 12 study participants. Biopsies will be inoculated in vitro with HIV and the infection of the tissue will then be measured.

**Protocol**

Rectal tissue will be collected from 12 subjects. Two series of rectal biopsies will be performed in, a series (6 biopsies) before taking the drug and a series (8 biopsies) at one of the evaluation points 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 hours after taking 2 tablets of Truvada®. Six of the biopsies will be used for this study (the remaining biopsies will be frozen and used for an ASRV assay).

The biopsies will be immediately plunged in DMEM supplemented with Glutamax (Gibco) and with 10% of veal foetal serum and antibiotics (gentamicin 20µg/mL + Pipéracillin/Tazobactam 40µg/mL + Fungizone 0.5µg/mL), then they will be sent as soon as possible to the unit U941:

Sentob SARAGOSTI  
Hôpital Saint-Louis  
Institut Universitaire d'Hématologie  
Tel. : 33 (0) 1 57 27 67 62 Fax: 33 (0) 1 57 27 68 04  
Email: sentob.saragosti@inserm.fr

The biopsies are rinsed several times in the culture media described above, then then disaggregated with a pestle. The biopsies are inoculated with a subtype B R5-tropic HIV virus (AD8) (50ng p24) in 200µL of the media culture with 50U IL-2/mL and 1% of veal foetal serum. For each individual, two of T0 biopsies will be pre-incubated with T20 (5 µg/mL final) and tenofovir (50ng/mL final) as a control for the specificity of the infection.

In parallel, as negative control, 293 T cells with no receptor CD4 and no co-receptor CCR5 will be exposed to the same dose of virus.

The biopsies in contact with the virus and 293T cells are then incubated at 37°C for 24 hours. Then, the biopsies are centrifuged. To control that the virus we have used is infectious, 20µL of supernatant of one of the biopsies will be used to infect MT4R5 cells.

The biopsies are washed 3 x, then incubated in 500 µL of trypsin preheated at 37°C for 20 minutes to inactivate the viral input. One mL of media culture containing 10% of veal foetal serum will be added to stop the action of trypsin and cells will be centrifuged (5 minutes at 800g). The precipitates will be suspended in 1 mL of fresh media containing 5.10<sup>5</sup> MT4R5 cells in order to amplify the signal.



The co-cultures biopsies-MT4R5 will be performed during 8 days in order to allow the infection to spread. The viral production will be measured by collecting daily from the third day 300  $\mu$ L of media, which will be replaced in the culture by 300  $\mu$ L of fresh media. The presence of HIV-1 in the culture supernatant will be measured using ELISA p24 (Innotest, Ingen), following the manufacturer's instructions.

## APPENDIX M: COSTS EVALUATION

Isabelle DURAND-ZALESKI

The approach for the financial evaluation is the healthcare system insomuch that all of the means mobilised for prevention are healthcare goods and services. The perspective of health insurance is not pertinent here since the technologies evaluated (reinforced counselling and preventative treatments) are not the subject of reimbursement. The financial evaluation will be conducted prospectively for all study subjects and for the entire duration of the study.

### Estimated costs

The resources consumed will be collected in a prospective manner from all subjects enrolled in the trial. The time-line consists of the duration of the follow-up of volunteers in the trial. Other than the specific resources of the healthcare system (drugs, consultations, hospitalisations, additional exams to monitor infections and the safety of the treatment), we will collect the resources used as part of the protocol and, in particular, the time passed in providing information and education to subjects. The resources in terms of volume will be collected during the trial. The value will be determined according to the national schedule of rates.

In addition, an estimation of the fixed costs related to communication and information of the population concerned by this trial will be performed.

	<b>Definition</b>	<b>Measurement</b>	<b>Value</b>
Protocol	<b>Visits and exams performed for the protocol</b>	<b>Number and type (nature of the visits and exams)</b>	Names and current rates
Medications	<b>Trial treatments and other medications related thereto for the prevention of HIV or for side effects of the treatment. STD treatments. Hepatitis A and B vaccines. (See trial procedure paragraph)</b>	<b>Number of days of treatment for the study drug Number of days of medication by therapeutic class for other treatments</b>	Daily cost of Truvada Average daily cost of the therapeutic class (weighted according to the use of each type of molecule) in France
Hospitalisations	<b>Complete admission to the hospital or to the day hospital</b>	<b>GHS or elements making up the summary of the medical unit</b>	Cost of GHS
Education counselling	<b>(See "counselling" paragraph)</b>	<b>Number and duration of sessions and type of staff involved</b>	Wages charged

Biology	<b>Exams performed in addition to those called for in the protocol</b>	<b>Number and type</b>	Names and current rates
Medical or paramedical visits	<b>Visits to a healthcare professional not called for in the protocol, including hospital consultations</b>	<b>Number and type of professional</b>	Names and current rates

The biological exams, in particular the serum tests called for in the protocol, will be considered by convention as costs related to the protocol and estimated separately. This calculation will probably underestimate the actual costs of biological monitoring.

### Medico-financial evaluation

The perspective adopted for the economic evaluation is the health care system since all the resources mobilized for prevention are health goods and services. The viewpoint of health insurance is not relevant here since the technologies evaluated (enhanced counseling and preventive treatments) are not reimbursed by health care insurance. The economic evaluation will be conducted prospectively for all study subjects and for the duration of the trial.

The medico-financial evaluation includes three steps:

Step 1: estimated costs and effectiveness of each strategy based on data collected in the trial. Estimate of additional cost strategy and estimate of the additional cost strategy related to the number of HIV contamination avoided during the study period.

Step 2:

modeling costs and outcomes beyond the duration of the study. Data from the study allow for estimate of number of contamination avoided for 100 people. From this number and data from the literature we will estimate the long-term impact of PrEP on 1) the cost of care 2) the survey 3) the quality of life.

Step 3:

The ANRS IPERGAY trial compares a treatment and a placebo in a population who get a better follow-up with prevention advice most important than in comparable population outside the trial. The design of the trial allows to assign the contaminations to the experimental treatment since all other interventions are standardized and identical for patients in the study. And data collected during the trial allow us to estimate the costs of these interventions (early screening and treatment of IST, counseling) and it seems interesting to compare the strategy of intensive follow-up to usual follow-up in CDAG. The objective of this comparison is to help public health decision by providing information on 1) the additional cost of an intensive follow-up 2) the expected benefit of avoided contaminations. In this step, data from the trial will be compared to epidemiological data (to estimate an annual ratio of contamination) and to costs of current strategy of screening and prevention in CDAG.

**APPENDIX N: STUDY PROTOCOL OF MINORITY VARIANTS OF RESISTANCE TO NRTIs IN SUBJECTS INFECTED WITH HIV**

All samples positive for HIV will be assessed at the end of the trial using an **ultra-sensitive PCR technique to detect mutations in the M184V and K65R positions** in the genome of the reverse transcriptase of HIV (1, 2). These two mutations are associated with resistance to emtricitabine FTC and tenofovir (TDF), respectively. The laboratory which will be perform this study is yet to be determined.

The quantity of plasma necessary for this study is 1 mL.

**APPENDIX O: STUDY PROTOCOL ON THE ROLE OF GENETIC MARKERS ON THE RISK IF HIV INFECTION AND INTERFERENCES WITH THE METABOLISM OF ANTIRETROVIRALS**

The objective of this ancillary study is to research genetic markers that could be associated with a higher risk of HIV contamination (HLA, CD4 polymorphism, CCR5) and to also study the effect of certain genes on the metabolism of antiretrovirals.

A sample of 7 mL of whole blood will be performed on D0 in volunteers who have agreed to participate in this study (see the information leaflet and consent form in Appendix D).

The sample will be frozen and stored in the trial biological sample bank (see Appendix R).

A case-control study will be performed at the end of the trial.

**APPENDIX P: PROTOCOL FOR THE TRANSCRIPTOME STUDY IN UNINFECTED AND INFECTED EXPOSED SUBJECTS**

Yves LEVY

Three objectives of this project:

- 1) To establish a transcriptome signature of protection against HIV infection using the analysis of transcriptome at D0: case-control study on exposed subjects in the infected placebo group (EI) during the study (approximately 40 cases) versus uninfected exposed subjects (ENI) at the end of the trial (2 controls per case paired based on epidemiological criteria, etc.)
- 2) To establish the transcriptome signature of primary infection: analysis of transcriptome in subjects at the time or around the time of diagnosis with the infection, as compared to the analysis of transcriptome for these same individuals at the time of enrolment in the study (40 cases from the placebo group)
- 3) Compare the expression profiles of the genes between at-risk subjects and subjects without at-risk behaviour: comparison between uninfected exposed subjects (ENI) at the end of the trial (n = 80) (transcriptome at D0) and 20 unvaccinated volunteers from vaccine trials (ANRS cohort).

This study will be conducted on volunteers who agree to participate in this study (see the information leaflet and consent form in Appendix D).

It requires a sample of 3 mL of whole blood in a Tempus tube on D0 from all volunteers and at the time of HIV infection.

The analyses will be performed at the end of the trial.

<b>APPENDIX Q: ANRS SCALE TO GRADE THE SEVERITY OF ADVERSE EVENTS IN ADULTS</b>
---

## A.N.R.S

### *ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults*

#### *Version n° 1.0 4 November 2008*

(Translation of the French version n°6 9 September 2003)

This severity scale is a working guide intended to harmonise evaluation and grading practices for symptomatology in ANRS biomedical research protocols.

In practice, the items evaluated are grouped according to the system taking the form of a non-exhaustive symptomatic table (and not a classification of pathologies). Our choices focus on the most frequently observed clinical and biological signs or those whose monitoring is essential to ensure the protection of the subjects participating in the research.

For abnormalities NOT found elsewhere on the Table, refer to the scale below to estimate grade of severity:

<b>GRADE 1</b>	<i>Mild</i>	Mild or transient discomfort, without limitation of normal daily activities; no medical intervention or corrective treatment required.
<b>GRADE 2</b>	<i>Moderate</i>	Mild to moderate limitation of normal daily activities; minimal medical intervention or corrective treatment required.
<b>GRADE 3</b>	<i>Severe</i>	Marked limitation of normal daily activities; medical intervention and corrective treatment required, possible hospitalisation.
<b>GRADE 4</b>	<i>Life-threatening</i>	Severe limitation of normal daily activities; medical intervention and corrective treatment required, almost always in a hospital setting.

*Abbreviations used in the table:*

<b>ULN</b>	: Upper Limit of Normal
<b>RBC</b>	: Red Blood Cells
<b>FEV1</b>	: Forced Expiratory Volume in one second
<b>EMG</b>	: Electromyogram
<b>Prothrombin Time (%)</b>	: Corresponds to Quick time (sec)
<b>aPTT</b>	: activated Partial Thromboplastin Time

*This document is the exclusive property of the ANRS and must not be modified or published without the authors' prior consent. Any use is subject to prior consent from the ANRS. Any questions should be addressed to [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr).*

*Please note that this scale was devised for use in HIV, HCV or HBV related pathologies.*

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<b>HAEMATOLOGY</b>					
1	Haemoglobin (g/dl)	8.0 – 9.4	7.0 – 7.99	6.5 – 6.99	< 6.5
2	Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	3 000 – 3 900	2 000 – 2 999	1 000 – 1 999	< 1 000
3	Neutrophils (/mm <sup>3</sup> )	1 000 – 1 500	750 – 999	500 – 749	< 500
4	Platelets (/mm <sup>3</sup> )	75 000 – 99 000	50 000 – 74 999	20 000 – 49 999	<20 000 or generalized petechiae
5	Prothrombin Time (%)	/	45 – ≤ 70	20 – < 45	< 20
6	aPTT	1.0 – 1.66 x ULN	> 1.66 – 2.33 x ULN	> 2.33 – 3.0 x ULN	> 3.0 x ULN
<b>BIOCHEMISTRY</b>					
<i>Hepatic and pancreatic biochemistry</i>					
7	AST (SGOT) (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
8	ALT (SGPT) (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
9	GAMMA GT (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
10	Alkaline phosphatase (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
11	Hyperbilirubinaemia (µmol/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0x ULN
12	Amylaseaemia (UI/l) / Lipasaemia (UI/l)/ Pancreatitis	≥1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 3.0 x ULN with acute abdominal pain and/or imaging indicating acute pancreatitis.	> 3.0 x ULN with abdominal pain and signs of shock.
13	CPK (UI/l)	1.25 – 2.50 x ULN	> 2.50 – 5.0 x ULN	> 5.00 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
<i>Lipid status</i>					
14	Hypertriglyceridaemia (mmol/l)	/	4.50 – 8.59	8.60 – 13.70	> 13.70
15	Hypercholesterolaemia (mmol/l)	>ULN –7.75	>7.75 – 10.34	>10.34 – 12.92	>12.92



***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Electrolytes / Evaluation of renal function / Metabolism</i>					
16	Hyponatraemia (mEq/l)	130 – 135	123 – 129	116 – 122	<116
17	Hypernatraemia (mEq/l)	146 – 150	151 – 157	158 – 165	>165
18	Hypokalaemia (mEq/l)	3.2 – 3.4	2.8 – 3.1	2.5 – 2.7	<2.5
19	Hyperkalaemia (mEq/l)	5.6 – 6.0	6.1 – 6.5	6.6 – 7.0	>7.0
20	Bicarbonate (mEq/l or mmol/l)	20.0 – 24.0	15.0 – 19.99	10.0 – 14.99	< 10.0
21	Creatininaemia (µmol/l)	1.0 – 1.50 x ULN	> 1.50 – 3.0 x ULN	> 3.0 – 6.0 x ULN	6.0 x ULN or dialysis required
22	Blood Urea Nitrogen (UI/l)	1.25 – 2.5 x ULN	2.6 – 5.0 x ULN	5.1 – 10 x ULN	> 10 x ULN
23	Hypocalcaemia (mmol/l)	1.95 – 2.10	1.75 – 1.94	1.50 – 1.74	< 1.50
24	Hypercalcaemia (mmol/l)	2.65 – 2.87	2.88 – 3.13	3.14 – 3.38	> 3.38
25	Hypophosphataemia (mg/dl)	2.0 – 2.4	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	<1.0
26	Hyperuricaemia (µmol/l)	1.25 – 2.0 x ULN	> 2.0 – 5.0 x ULN	> 5.0 – 10.0 x ULN	> 10.0 x ULN
27	Hypoglycaemia (mmol/l)	3.1 – 3.6	2.2 – 3.0	1.7 – 2.1	< 1.7
28	Hyperglycaemia (mmol/l)	6.1 – 7.0	> 7.0 – 16.5	> 16.5 without ketosis.	See diabetes Item no. 52 (grade 4)
29	Hyperlactataemia (mmol/l) (venous blood sample)	2.0 – 2.99*	3.0 – 3.99**	4.0 – 4.99**	≥ 5.0***
<i>Urinalysis</i>					
30	Proteinuria (dipstick)	+	++	≥ +++	Nephrotic syndrome
31	Haematuria.	≥ 80 RBC/µl (dipstick).	≥ 200 RBC/µl (dipstick).	Macroscopic with or without clots.	Obstructive or requiring a blood transfusion.

\* Lactataemia – GRADE 1: a confirmatory test is necessary within 8 to 10 days

\*\* Lactataemia – GRADE 2, 3: a confirmatory test is necessary within 24 hours.

\*\*\* Lactataemia – GRADE 4: a confirmation test is necessary immediately.

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Gastro-intestinal/hepatic/pancreatic abnormalities</i>					
32	Nausea.	Transient, normal diet.	Restricted diet for less than 3 days.	Restricted diet for more than 3 days.	Liquid only diet. Hospitalization required.
33	Vomiting.	Transient: 2 – 3 episodes / day or duration ≤ 1 week.	Repeated: 4 – 5 episodes / day or duration > 1 week.	Solid/liquid vomiting for 24 h. Orthostatic hypotension. Perfusion required.	Hospitalization for hypovolemic shock.
34	Diarrhoea.	Transient, 3 – 4 stools / day, diarrhoea ≤ 1 week.	Persistent, 5-7 stools / day, diarrhoea > 1 week.	> 7 stools/day or requiring perfusion. Bloody stools.	Hospitalization, Hypovolemic shock, perfusion.
35	Constipation.	/	Moderate abdominal pain, 78 h without stools. Treatment required.	Meteorism. Requiring disimpaction or hospital treatment.	Meteorism with vomiting or occlusion.
36	Dysphagia.	Mild discomfort when swallowing.	Difficulty in swallowing but food intake possible.	Inability to swallow solids.	Inability to swallow liquids, perfusion required.
37	Oesophagitis.	Pyrosis occurring less than once a week	Pyrosis occurring at least once a week but relieved by PPIs*	Pyrosis occurring at least once a week but not relieved by PPIs*	Food intolerance and vomiting

\*PPIs: proton pump inhibitors

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<b><i>Respiratory abnormalities</i></b>					
38	Bronchospasm.	Transient, no treatment, FEV1 70 % - < 80 %.	Permanent, Improvement under bronchodilation FEV1 50 % - < 70 %.	Persistent under bronchodilation. FEV1 25 % - < 50 %.	Cyanosis, FEV1 < 25 % intubation.
39	Dyspnoea	Dyspnoea upon exertion.	Dyspnoea during normal daily activities.	Dyspnoea at rest.	Dyspnoea requiring respiratory assistance.
<b><i>Muscular abnormalities</i></b>					
40	Myalgia (excluding injection site).	Mild myalgia for less than 4 weeks. Not requiring analgesic treatment.	<i>Presence of one of the following symptoms:</i> 1 – Mild to moderate myalgia for more than 4 weeks and/or which may require treatment with level I* analgesics. 2 – Predominance of difficulties upon exertion (difficulty in climbing stairs or rising from a sitting position). Can walk without assistance. Optional confirmation through the identification of biological (CPK), electromyographical (EMG) or histological (muscular biopsy) abnormalities.	<i>Presence of one of the following symptoms:</i> 1 – Moderate to severe myalgia for more than 4 weeks requiring treatment with level I/II* analgesics. 2 – Assistance required for walking and normal daily activities. Paraclinical confirmation recommended (CPK, EMG and/or muscular biopsy).	<i>Presence of one of the following symptoms:</i> 1 – Severe myalgia not related to exertion requiring treatment with level II/III* analgesics. 2 – Muscular weakness making walking impossible without assistance. 3 – Acute rhabdomyolysis with muscular necrosis and oedema. 4 – Acute rhabdomyolysis with electrolytic disturbances and renal insufficiency. Paraclinical confirmation required (biology, EMG and/or muscular biopsy).

\* Level I analgesics  
\* Level II analgesics  
\* Level III analgesics

: *Peripheral analgesics (paracetamol and/or salicylics or non-steroid anti-inflammatory drugs) ;*  
: *Weak opiates (codeine, dextropropoxyphene), morphinic agonists-antagonists (buprenorphine, nalbuphine) ;*  
: *Morphine.*

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Cardiovascular abnormalities</i>					
41	Arterial hypertension.	Transient or permanent. Increased blood pressure $\leq$ 20 mmHg and systolic BP 140-159 or diastolic BP 90-99.	Permanent. Increased blood pressure $>$ 20 mmHg and systolic BP 160-179 or diastolic BP 100-109.	Permanent. Systolic BP $\geq$ 180 or diastolic BP $>$ 110	Malignant or accelerated arterial hypertension.
42	Orthostatic hypotension.	Decreased systolic blood pressure $\leq$ 20 mmHg in orthostatic position. No treatment.	Decreased systolic blood pressure $>$ 20 mmHg, durable but corrected with liquid intake per os.	Perfusion required.	Hypovolemic shock requiring hospitalization.
43	Ventricular cardiac rhythm disorders.	/	Isolated ventricular extrasystoles, no treatment, symptomatic or asymptomatic.	Recurrent, persistent or symptomatic cardiac rhythm disorders. Treatment required.	Dysrhythmia requiring hospitalization.
44	Prolongation of the QT interval.	/	Man: $>$ 450 and $<$ 500 ms Woman: $>$ 470 and $<$ 500 ms	$>$ 500ms	$>$ 500 ms with clinical symptoms (ventricular rhythm disorders, syncope, torsade de pointes)
45	Cardiac ischaemia.	/	Atypical pain under exploration.	Appearance of angina upon exertion, controlled with treatment.	Myocardial infarction, unstable angina, preinfarction syndrome.
46	Pericarditis.	Chance discovery of a small effusion during ultrasound scan	Moderate effusion with few symptoms. No treatment or intervention deemed necessary for the time being.	Moderate or significant symptomatic effusion but without tamponade. Treatment required and hospitalization to be considered.	Tamponade. Hospitalization and intervention required.
47	Stroke.	/	/	Transient Ischemic Attack (regressive focal neurological syndrome within 24 h).	Cerebrovascular accident non-regressive within 24 h.
48	Peripheral arterial embolism.	/	/	/	Peripheral arterial embolism. Hospitalization. Adapted treatment.
49	Deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism.	/	/	Deep vein thrombosis. Anticoagulant treatment. Hospitalization to be considered.	Pulmonary embolism. Adequate hospitalization and treatment.

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Endocrine abnormalities</i>					
50	Hyperthyroidism.	Infraclinical hyperthyroidism. Low TSH. Normal free T3 and T4.	Moderate, non-complicated thyrotoxicosis. Treatment required.	Malignant exophthalmia. Cardiac arrhythmia. Myopathy.	Thyrotoxic crisis and/or cardiac insufficiency.
51	Hypothyroidism.	Infraclinical hypothyroidism. Increased TSH but <12 mU/l. Normal free T4.	Simple hypothyroidism without complications. Treatment required.	Severe hypothyroidism with multiple clinical symptoms. Urgent treatment. Hospitalization to be considered.	Myxoedematous coma.
52	Diabetes/hyperglycaemia.	Moderate fasting hyperglycaemia between 6.1 and 7 mmol/l. No immediate treatment required.	Fasting glycaemia: > 7 mmol/l. Special diet required, possibly supplemented with oral antidiabetics.	Fasting glycaemia: >16.5 mmol/l on an empty stomach, with or without clinical symptoms. Insulin therapy required.	Ketoacidosis or hyperosmolarity (>27.8 mmol/l without acidosis).
<i>Cutaneous abnormalities</i>					
53	Cutaneous and/or mucosal eruptions.	Erythaema, Moderate pruritis.	Extended maculopapular eruption, with or without pruritis.	Extended papulovesicular or oozing eruption. Palpable purpura (suggestive of vasculitis). Polymorphous erythaema. Small-size cutaneous or mucous ulcerations.	Any blistering cutaneous and/or mucosal lesions (Lyell or Stevens-Johnson). Febrile erythrodermia, whether or not associated with other signs indicative of hypersensitivity. Cutaneous necrosis requiring surgical excision.
54	Symptoms of immediate hypersensitivity, with or without cutaneous symptoms.	/	Acute localised urticaria.	Giant urticaria, Quincke's oedema.	Anaphylactic shock.

***ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)***

GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Neurological abnormalities</i>					
55	Wakefulness / sleep disorders.	Minor attention and concentration impairment.	Diurnal somnolence and/or difficulty falling asleep and/or night time awakening, mental activity decreased, obtundation.	Sleep-wake cycle modification or insomnia requiring treatment or change in dream content. Obvious confusional syndrome with temporal disorientation.	Sleep-wake cycle disorganisation not responding to treatment. Dreamlike confusional syndrome, coma and/or convulsion.
56	Psychiatric disorders.	Minor anxiety.	Anxiety requiring treatment or moderate depression.	Major anxiety or confirmed depressive episode requiring treatment.	Acute psychosis requiring hospitalization, including suicidal ideation, manic state, hallucinatory delusion.
57	Cephalalgia.	Intermittent, no treatment.	Requiring level I* analgesics.	Requiring at least level II* analgesics.	Not responsive to level III* analgesics.
58	Paraesthesia.	Paraesthesia, mild pain, no treatment.	Paresthesia, permanent pain of moderate intensity, requiring level I* analgesics.	Paraesthesia, permanent pain of severe intensity, requiring at least level II* analgesics.	Unbearable pain resulting in disability, restricted activity despite administration of level III* analgesics.
59	Motor deficiency.	Subjective feeling of weakness without objective impairment, no reflex changes.	Distal motor deficiency, moderate functional impairment or reflex changes.	Marked motor deficiency interfering with normal daily activities.	Confined to bed or a wheelchair because of motor deficiency.
60	Difficulty controlling movement.	Occasional clumsiness, mild coordination difficulties.	Tremor or dyskinesia or dysmetria, or dysarthria, moderate limitation of normal daily activities.	Upper or lower limbs ataxia or abnormal movements, limitation of normal daily activities.	Inability to stand up. Total dependence.
61	Sensory loss.	Mild sensory loss, regardless of mode and distribution (focal or symmetric).	Moderate sensory loss.	Severe sensory loss.	Extensive sensory loss involving the trunk and four limbs.

\* Level I analgesics  
 \* Level II analgesics  
 \* Level III analgesics

: Peripheral analgesics (paracetamol and/or salicylics or non-steroid anti-inflammatory drugs) ;  
 : Weak opiates (codeine, dextropropoxyphene), morphinic agonists-antagonists (buprenorphine, nalbuphine) ;  
 : Morphine.

<i>ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)</i>					
GRADES		GRADE 1 Mild	GRADE 2 Moderate	GRADE 3 Severe	GRADE 4 Life-threatening
<i>Miscellaneous</i>					
62	Fever (oral temperature, °C) for more than 12 h.	37.7 – 38.9	39 – 39.5	39.6 – 40.5	> 40.5
63	Renal colic.	Spontaneous regression of symptoms. Pain not requiring treatment.	Colic requiring medical treatment.	Obstructive syndrome, does not disappear spontaneously.	/
64	Fatigue.	Normal daily activities reduced by less than 25% for less than 48 h.	Normal daily activities reduced by 25 – 50 % for more than 48 h.	Normal daily activities reduced by more than 50%, cannot work for more than 48 h.	Unable to care for self. Assistance required for normal daily activities.
65	Arthritis / Arthralgia.	Arthralgia.	Arthralgia, with or without articular effusion or with moderate functional impairment.	Marked arthritis with or without effusion or with severe functional impairment.	/
66	Ocular disorders.	Conjunctival hyperaemia.	Moderate pain. Conjunctivitis.	Decreased visual acuity. Uveitis. Severe pain. Glaucoma.	/

**APPENDIX R: BIOLOGICAL SAMPLE BANKS**

The virology laboratories of the investigative sites participating in the trial constitute a biological sample bank for all subjects enrolled during the trials, according to the deadlines for follow-up indicated below.

**Creating the biological sample bank****1/ Serum sample bank:**

- . **calendar:** D0, then at all visits
- . **sample unit volume:** 6 mL
- . **type of sample tube:** dry 7 mL tube
- . **number and volume of aliquots:**  
3 aliquots with a volume of 1 to 1.5 mL
- . **sample preparation procedures:**

After the blood sample, carefully shake the tube several times. Then, let the contents coagulate by leaving the tube in a vertical position at room temperature for a minimum of 60 minutes and a maximum of 120 minutes before centrifuging it. **DO NOT SHAKE.**

If the blood samples need to be transferred to the laboratory, it is recommended that a rack be used for transport.

The samples must be centrifuged:

- a minimum of one hour and a maximum of 24 hours after the initial sample,
- at  $\leq 1300$  RCF/3000 tr/min for 10 minutes.

The sample tube must not be stored at room temperature and in a vertical position for more than 2 hours. If the time period between the sampling and centrifuging is more than 2 hours, the Vacutainer tube must be refrigerated between 2° and 8°C for a maximum of 24 hours after the initial blood sample.

The resulting serums will be distributed among CryoTubes, which will be labelled with the pre-printed labels provided by SC10-US019. These CryoTubes will be placed in "SEROBX" boxes for centralisation at the EFS.

**2/Plasma sample bank:**

- . **calendar:** D0 then at every visit
- . **sample unit volume:** filled tube
- . **type of sample tube:** 7 mL EDTA
- . **number and volume of aliquots:**  
3 aliquots with a volume of 1 to 1.5 mL of plasma
- . **procedures for preparing plasma samples:**

Using the 7 mL EDTA tube, proceed in the following manner:



1. Use the set of pre-printed specific "plasma bank" labels indicating the trial, follow-up no., participant no. and code and sample date;
2. Complete the missing data (sample date) on the label corresponding to the follow-up in question;
3. Centrifuge the EDTA tube at 1000 g, at room temperature, for 20 minutes (or at 2000 g for 10 to 15 minutes);
4. Collect the plasma obtained using separation and distribute it among 3 Sarstedt tubes, at a volume of 1 to 1.5 mL per tube;
5. Affix the pre-printed specific "plasma bank" label that was already completed (see point 2) on each of the aliquots;
6. Freeze the 3 aliquots at -80°C, in the boxes called for, for the centralisation of biological sample banks.

The counter-label corresponding to the exam in question will be affixed on the descriptive sheet of the box, indicating the number of aliquots placed in the box.

**. use of the plasma bank:**

- measurement of plasma HIV RNA if HIV serology is positive
- TDF and FTC assay

### **3/ Whole blood**

#### **3.1.: on the EDTA tube**

**. Calendar:** at D0, if the subject is infected with HIV: visit at the time of infection, then 6 months and 12 months later

**. Sample tube type:** 7 mL EDTA tube

**. Sample unit volume:** tube filled

**. Number and volume of aliquots constituted:**  
6 aliquots with a volume of 1 mL

**. Sample preparation procedures:**

The tube is homogenised with gentle agitation.

The whole blood is divided with a volume of 1 mL in the CryoTubes that will be labelled with the pre-printed labels supplied by the SC10-US019. These CryoTubes will be placed in the "SEROBOX" boxes for centralisation at the EFS.

#### **3.2.: on the Tempus Blood RNA tube**

**. Calendar:** on D0, and if the subject is infected with HIV: visit at the time of infection

**. Type of sample tube:** Tempus Blood RNA tube

**. Sample unit volume:** 3 mL

It is very important that the tube be filled **up to the black line**. The blood/stabilisation solutions should have a ratio of 1/3 (3 ml of blood, 6 ml of stabilisation solution). Too great a volume of blood, or too little, could make the sample unusable.

**. Sample preparation procedures:**

Just after the sample, **agitate the tube vigorously for 20 seconds**.

Store the tube at -20°C (or -80°C).

**. Use of frozen whole blood:**

- D0: genetic markers

- visit at the time of infection, then 6 months and 12 months later: cell HIV viral load
- Tempus tube samples: transcriptome

#### **4/ Pharmacokinetic study samples (see Appendix K)**

#### **5/ Samples for HPV detection and genotyping**

. **Schedule:** at D0 and every 6 months, during systematic screening for STDs

- Throat sample: one aliquot of 1 to 2 ml of the supernatant from the COPAN media transport use for the tip used for chlamydia and gonococcus detection, which is then frozen and stored at -80°C at EFS.
- Anal sample: one aliquot of 1 to 2 ml of the supernatant from the COPAN media transport use for the tip used for chlamydia and gonococcus detection, which is then frozen and stored at -80°C at EFS.

For the 200 participants who have accepted to participate in the « anal cytology » study

An additional biobank will be created from anal, genital and oral samples.

- at D0 and M24

. anal sample: 3 aliquots of 2 mL prepared by the pathology department and frozen at - 80°C at the virology laboratory in Saint-Antoine Hospital

. genital sample: 2 aliquots of 2 mL (out of the 10 ml ThinPrep test tube) frozen at - 80°C in the laboratory in charge of the biological sample banks

. oral sample: 3 aliquots of 2 mL (out of the 50 ml bottle) frozen at - 80°C in the laboratory in charge of the biological sample banks in trial site

- at M6, M12, M18 visits

. anal sample: 2 aliquots of 2 mL (from the 10 ml ThinPrep test tube) frozen at - 80°C in the laboratory in charge of the biological sample banks

. genital sample: 2 aliquots of 2 mL (from the 10 ml ThinPrep test tube) frozen at - 80°C in the laboratory in charge of the biological sample banks

. oral sample: 3 aliquots of 2 mL (from the 50 ml bottle) frozen at - 80°C in the laboratory in charge of the biological sample banks in trial site

Aliquots will be transferred to the EFS (tight flow collection).

#### **Storage and future use for research purposes other than as part of this trial:**

The samples remaining at the end of the study may be used for future studies as part of this trial, which were not called for in the protocol and according to the procedures established by the trial Scientific Committee. These studies will be submitted for the approval of the EC and for the information of the ANSM, according to the information of the subjects participating in the trial.

At the end of the trial, aliquots will be stored in the biological sample collections authorised by the ANRS to be used in the future as part of research, other than for this study. The obligation to inform subjects and guarantee their right to oppose the future use of this biological sample will be guaranteed (see Appendix D).

**Transport of the biological sample bank to the centralisation site of the French Blood Establishment (EFS) in Beynost (a suburb of Lyon)**

Serum, plasma and whole blood samples, as well as frozen throat, anal and genital samples will be centralised at the French Blood Establishment (EFS) in Beynost, near Lyon. Sample collections at set times will be performed at each site according to INSERM SC10-US019 procedures. This will be performed by the TSE Company, the INSERM ADR11 marketing holder. The biological samples will be transferred for analysis to the addressees and on the deadlines established by the trial Scientific Committee.

**BIOLOGICAL SAMPLE BANKS CALENDAR IN THE ANRS IPERGAY TRIAL**

<b>VISITS<sup>1</sup></b>	<b>Pre-enrollment W-4</b>	<b>Randomization</b>	<b>D0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>Visit every two months M4, 6, 8...</b>	<b>Yearly Visits M12, 24, 36</b>	<b>Visit if HIV infection</b>
<b>STD detection: HPV 1 aliquot from the mouth sample</b>			X			X Every 6 months	X	
<b>STD detection : HPV 1 aliquot from the anal sample</b>			X			X Every 6 months	X	
<b>Serum sample bank (one 7mL dry test tube) - 3 aliquots of 1-1.5 mL</b>			X	X	X	X	X	X
<b>Plasma sample bank (one 7mL-EDTA test tube) - 3 aliquots of 1-1.5 mL</b>			X	X	X	X	X	X
<b>Whole blood (genetic markers study – HIV cell viral load) (one 7mL-EDTA test tube) - 6 aliquots of 1 mL</b>			X					X
<b>Whole blood (transcriptome) (3 mL Tempus Blood RNA test tube)</b>			X					X
<b>ANCILLARY STUDIES</b>								
<b>Pharmacokinetic study (12 subjects)<sup>1</sup></b>	X <sup>1</sup>							
<b>Anal cytology study (200 subjects)</b>								
<b>Anal swab Virology Department St Antoine Hospital (3 aliquots of 2 mL)</b>		X				X (M24)		
<b>Anal swab (2 aliquots of 2 mL)</b>					X (M6, M12, M18)	X (M12)		
<b>Genital swab (2 aliquots of 2 mL)</b>		X			X (M6, M12, M18, M24)	X (M12, M24)		
<b>Mouth swab (3 aliquots of 2 mL)</b>		X			X (M6, M12, M18, M24)	X (M12, M24)		

<sup>1</sup> Week 1: Blood samples (2 aliquots of 500 µL of plasma + 5 spots of 25µL on Protein Saver Cards) - Saliva samples (aliquots of at least 500 µL) at T0, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h and 24 h after taking two tablets of Truvada®, then weeks 2 and 3: one blood sample 2 times per week (2 aliquots of 500 µL of plasma + 5 spots of 25µL on Protein Saver Cards) + cells bank aliquots 2h, 24h, Day 7 and Day 14.

**APPENDIX S: LIST OF INVESTIGATIVE CENTRES EXPECTED FOR THE INITIAL PHASE**

<b>N°ANRS</b>	<b>INVESTIGATEUR PRINCIPAL</b>	<b>CENTRE INVESTIGATEUR</b>	<b>VILLE</b>
FR 063	Pr Jean-Michel MOLINA	Hôpital Saint-Louis Centre Clinique et Biologique des Maladies Sexuellement Transmissibles	Paris
FR 049	Pr Gilles PIALOUX	Hôpital Tenon	Paris
FR 098	Dr Laurent COTTE	Hôpital de la Croix-Rousse	Lyon
CA 001	Dr Cécile TREMBLAY	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Montréal
FR 076	Pr François RAFFI	CHU Hôtel Dieu	Nantes
FR 078	Dr Eric CUA	Hôpital de l'Archet	Nice
FR 090	Dr Antoine CHERET	Hôpital Gustave Dron	Tourcoing



**PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE  
PORTANT SUR UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

**ESSAI ANRS IPERGAY**

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

**TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE »  
EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH  
CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES**

Version n° ~~7.0~~ du ~~13/01/2014~~ ~~8.0~~ du ~~04/09/2014~~ relative à l'amendement **89**

Numéro EudraCT : 2011-002645-35  
Numéro d'enregistrement dans <http://clinicaltrials.gov/> : NCT01473472  
Avis favorable du CPP Ile de France IV le 29 septembre 2011  
Autorisation de l'Afssaps (ANSM) le 26 août 2011

**Promoteur :**

**Inserm - ANRS**

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

**Agence Nationale de Recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)**

101 rue de Tolbiac

75013 Paris

France

Tél. : 01.53.94.60.00 - Fax : 01.53.94.60.01

**Investigateur Coordonnateur :**

**Professeur Jean-Michel MOLINA**

Service des Maladies Infectieuses - Hôpital Saint Louis

1, avenue Claude Vellefaux

75475 Paris Cedex 10

Tél. : 01.42.49.90.66 - Fax : 01.42.49.90.67

**Centre de Méthodologie et de Gestion :**

**Inserm SC10-US019**

**Jean-Pierre ABOULKER Laurence MEYER**

**Contact : Catherine CAPITANT**

16, avenue Paul Vaillant-Couturier

94807 Villejuif Cedex

Tél. : 01.45.59.51.72 - Fax : 01.46.58.72.93

***Clause de confidentialité***

*Ce document contient des informations qui sont la propriété du Promoteur et qui vous sont confiées à titre confidentiel pour être examinées par vous-même, votre équipe, les membres du CPP et l'Autorité Compétente concernés. Les informations contenues dans ce document ne doivent pas être communiquées à des tiers sans l'autorisation écrite préalable du promoteur de la recherche, à l'exception des éléments nécessaires à l'obtention du consentement éclairé des personnes qui pourraient se prêter à la recherche.*

<b>SOMMAIRE</b>
-----------------

<b>TABLEAU DES VERSIONS DU PROTOCOLE .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS et ACRONYMES.....</b>	<b>7</b>
<b>CORRESPONDANTS DE L'ESSAI.....</b>	<b>8</b>
<b>AMENDEMENT n°9 – PAGE DE SIGNATURES.....</b>	<b>14</b>
<b>RESUME DE L'ESSAI ANRS IPERGAY .....</b>	<b>15</b>
<b>SCHEMA DE L'ESSAI ANRS IPERGAY .....</b>	<b>20</b>
<b>CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY21</b>	
<b>CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH* .....</b>	<b>22</b>
<b>1. JUSTIFICATION DE L'ESSAI.....</b>	<b>23</b>
<b>2. ANCRAGE COMMUNAUTAIRE .....</b>	<b>33</b>
<b>3. OBJECTIFS.....</b>	<b>35</b>
3.1. Objectif principal .....	35
3.2. Objectifs secondaires .....	35
3.3. Objectifs des études ancillaires .....	36
<b>4. METHODOLOGIE.....</b>	<b>36</b>
4.1. Plan expérimental.....	36
4.2. Randomisation.....	38
4.2.1 Listes de randomisation .....	38
4.2.2 Organisation pratique .....	38
4.3. Echancier de l'essai.....	39
<b>5. POPULATION DE L'ESSAI.....</b>	<b>39</b>
5.1 Critères d'inclusion .....	39
5.2 Critères de non inclusion .....	40
5.3 Recrutement des sujets .....	40
<b>6. TRAITEMENTS DE L'ESSAI.....</b>	<b>41</b>
6.1 Schéma de traitement.....	41
6.2 Traitement de l'essai .....	42
6.2.1 Forme pharmaceutique, composition, conditions de conservation .....	42
6.2.2 Document de référence.....	42
6.3 Circuit des traitements de l'essai .....	43
6.3.1 Fourniture des traitements.....	43
6.3.2 Conditionnement, étiquetage, approvisionnement .....	43
6.3.3 Dispensation du traitement.....	43
<b>7. COUNSELING ET INTERVENTIONS PREVENTIVES.....</b>	<b>44</b>
<b>8. QUESTIONS DE RECHERCHE SOCIO-COMPORTEMENTALES.....</b>	<b>44</b>
<b>9. CRITERES DE JUGEMENT .....</b>	<b>47</b>
9.1 Critère d'évaluation principal .....	47
9.2 Critères d'évaluation secondaires.....	47
<b>10. DEROULEMENT DE L'ESSAI .....</b>	<b>49</b>

10.1 Calendrier des visites .....	49
10.2 Déroulement général .....	51
10.3 Pré-inclusion : S-4 .....	52
10.4 Randomisation entre S-4 et J0 .....	53
10.5 Inclusion : J0 .....	53
10.6 Suivis M1, M2 et tous les 2 mois .....	53
10.7 Dernière visite de l'essai .....	54
10.8 Visites en cas d'infection par le VIH (cf. calendrier de suivi des participants infectés par le VIH).....	54
10.9 Arrêt prématuré de la stratégie de traitement de l'essai .....	55
10.10 Perdus de vue.....	55
10.11 Retrait de consentement.....	55
10.12 Mise sous tutelle ou curatelle en cours d'essai.....	55
10.13 Indemnisation des participants .....	56
<b>11. CIRCUIT DES PRELEVEMENTS .....</b>	<b>56</b>
11.1 Prélèvements pour les examens biologiques prévus au protocole .....	56
11.2 Prélèvements pour la constitution de la collection d'échantillons.....	56
11.3 Centralisation d'échantillons dans la bibliothèque ANRS.....	56
11.3.1 Centralisation sur le site de Beynost.....	56
11.3.2 Devenir des échantillons .....	57
<b>12. LEVEE D'INSU.....</b>	<b>57</b>
<b>13. EVENEMENTS INDESIRABLES.....</b>	<b>58</b>
13.1 Définitions .....	58
13.1.1 Evénement indésirable.....	58
13.1.2 Evénement indésirable grave (EIG).....	58
13.1.3 Effet indésirable d'un médicament expérimental (EI).....	59
13.1.4 Effet indésirable inattendu .....	59
13.1.5 Fait nouveau de sécurité.....	59
13.2 Responsabilités de l'investigateur .....	59
13.3 Responsabilités du promoteur.....	60
13.4 Evaluation de l'intensité des événements indésirables.....	60
13.5 Evaluation de la causalité .....	60
13.6 Modalités et délais de déclaration par l'investigateur.....	61
13.6.1 Modalités de déclaration .....	61
13.6.2 Période de déclaration.....	61
13.7 Risques potentiels liés au Truvada®.....	62
13.8 Rapport annuel de sécurité.....	62
<b>14. ANALYSES STATISTIQUES.....</b>	<b>63</b>
14.1 Nombre de sujets .....	63
14.2 Analyse intermédiaire .....	63
14.3 Méthodes statistiques .....	64
14.3.1 Analyse de la phase initiale.....	64
14.3.2 Analyse intermédiaire et finale.....	64
14.4 Plan d'analyse.....	65
14.4.1 Population d'analyse.....	65
14.4.2 Description des inclusions et du suivi .....	65
14.4.3 Caractéristiques des sujets à la baseline .....	66
14.4.4 Traitements de l'essai.....	66
14.4.5 Analyse du critère principal.....	66
14.4.6 Analyse des critères secondaires.....	66
14.4.7 Facteurs prédictifs de la contamination par le VIH .....	67



<b>15. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES .....</b>	<b>68</b>
15.1 Respect de la réglementation et des recommandations en vigueur .....	68
15.2 Amendements au protocole .....	68
15.3 Confidentialité des données .....	68
15.4 Assurance .....	69
15.5 Rédaction du rapport final .....	69
<b>16. DEVIATIONS AU PROTOCOLE .....</b>	<b>69</b>
16.1 Non respect du protocole .....	69
16.2 Non observance .....	69
<b>17. SURVEILLANCE DE L'ESSAI .....</b>	<b>70</b>
17.1 Conseil Scientifique .....	70
17.1.1 Composition .....	70
17.1.2 Rythme des réunions .....	70
17.1.3 Rôle .....	70
17.2 Comité de Surveillance Indépendant .....	71
17.2.1 Composition .....	71
17.2.2 Rythme des réunions .....	71
17.2.3 Rôle .....	71
17.3 Centre de méthodologie et de gestion de l'essai .....	71
<b>18. CONTROLE ET GESTION DES DOCUMENTS ET DONNEES DE L'ESSAI .....</b>	<b>72</b>
18.1 Transmission des données au centre de gestion de l'essai .....	72
18.2 Visites de monitoring .....	72
18.3 Audit du promoteur et inspection des Autorités de Santé .....	73
18.4 Archivage et stockage des documents à la fin de l'essai .....	73
<b>19. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>74</b>
<b>20. ACCES AUX DONNEES ET AUX ECHANTILLONS BIOLOGIQUES .....</b>	<b>74</b>
<b>21. OBLIGATIONS DES INVESTIGATEURS .....</b>	<b>74</b>
<b>22. ETUDES ANCILLAIRES .....</b>	<b>75</b>
22.1 Etude pharmacocinétique du FTC et du TDF au niveau du plasma, du sang total, des PBMC, de la salive et du tissu rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 12 volontaires) .....	75
22.2 Etude de la perméabilité au VIH-1 des tissus rectaux .....	75
22.3 Etude de la cytologie anale et de la détection des HPV .....	75
22.4 Etude des concentrations des antirétroviraux dans le sang et les cheveux des participants infectés par le VIH .....	76
22.5 Etude économique .....	76
22.6 Etude socio-comportementale (volet qualitatif) .....	76
22.7 Etude des variants minoritaires de la résistance aux NRTIs .....	76
22.8 Etude du rôle des marqueurs génétiques sur le risque d'infection VIH .....	76
22.9 Etude du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés .....	76
<b>23. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>77</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>80</b>
<b>ANNEXE A : AVIS COMITÉ D'ETHIQUE .....</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXE B : AUTORISATION AUTORITÉ COMPÉTENTE .....</b>	<b>92</b>
<b>ANNEXE C : ASSURANCE .....</b>	<b>99</b>

<b>ANNEXE D : NOTE D'INFORMATION DES PARTICIPANTS ET FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT .....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXE E : REFERENTIEL POUR LE COUNSELING DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY .....</b>	<b>126</b>
<b>ANNEXE F : ETUDE SOCIO-COMPORTEMENTALE .....</b>	<b>131</b>
<b>GRILLES THÉMATIQUES DES ENTRETIENS QUALITATIFS - DÉROULEMENT DES INCLUSIONS</b>	<b>131</b>
<b>ANNEXE G: DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE DES IST AU COURS DE L'ESSAI .....</b>	<b>134</b>
<b>ANNEXE H : CONDUITE À TENIR EN CAS D'ACCIDENT D'EXPOSITION AU VIH .....</b>	<b>139</b>
<b>ANNEXE I : ETUDE DE LA CYTOLOGIE ANALE ET DE LA DETECTION DES HPV .....</b>	<b>140</b>
<b>ANNEXE J : MESURE DES CONCENTRATIONS CAPILLAIRES.....</b>	<b>144</b>
<b>ANNEXE K : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE PHARMACOCINÉTIQUE .....</b>	<b>149</b>
<b>ANNEXE L : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE DE LA PERMISSIVITÉ AU VIH-1 DES TISSUS RECTAUX</b>	<b>154</b>
<b>ANNEXE M : ETUDE ÉCONOMIQUE .....</b>	<b>156</b>
<b>ANNEXE N : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE DES VARIANTS MINORITAIRES DE LA RESISTANCE AUX NRTIs CHEZ LES SUJETS INFECTÉS PAR LE VIH.....</b>	<b>159</b>
<b>ANNEXE O : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE DU RÔLE DES MARQUEURS GÉNÉTIQUES .....</b>	<b>160</b>
<b>SUR LE RISQUE D'INFECTION PAR LE VIH ET LES INTERFÉRENCES AVEC LE MÉTABOLISME DES ANTIRÉTROVIRAUX .....</b>	<b>160</b>
<b>ANNEXE P: PROTOCOLE DE L'ÉTUDE DU TRANSCRIPTOME CHEZ LES SUJETS EXPOSÉS NON INFECTÉS ET INFECTÉS.....</b>	<b>161</b>
<b>ANNEXE Q : ECHELLE ANRS DE COTATION DE LA GRAVITÉ DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES CHEZ L'ADULTE (version n°6 du 09/09/2003) .....</b>	<b>162</b>
<b>ANNEXE R : BIOTHÈQUES .....</b>	<b>171</b>
<b>CALENDRIER DES BIOTHEQUES DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY .....</b>	<b>175</b>
<b>ANNEXE S : LISTE DES CENTRES INVESTIGATEURS POUR LA PHASE INITIALE.....</b>	<b>177</b>

<b>TABLEAU DES VERSIONS DU PROTOCOLE</b>
--

Version n°	Date	Amendement n°	Principales modifications
3.0	01/09/2011		
4.0	08/02/2012	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement de promotion de l'essai (impact sur le protocole et la note d'information)</li> <li>- Modification du titre de l'essai par la suppression de « en France et au Canada »</li> <li>- Ajout d'une étude ancillaire « Cytologie anale et détection des HPV » (annexe I)</li> <li>- Rectification de l'annexe « Dépistage et prise en charge des IST en cours de l'essai » et de l'annexe « Protocole de l'étude pharmacocinétique »</li> <li>- Dans la composition du conseil scientifique : ajout d'un membre, le Pr. Christian Chidiac.</li> </ul>
5.0	10/04/2013	5	<p>Prolongation de la phase pilote de l'essai de 12 mois et mise à jour du protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la révision du chapitre pharmacovigilance</li> <li>- la mise à jour des correspondants de l'essai</li> <li>- la précision d'un critère de non inclusion</li> <li>- la modification du calendrier de suivi des participants : ajout d'un questionnaire comportemental bref à M1, étude socio-comportementale : suppression à M2 et M24, ajout à M6 et M18</li> <li>- la modification du calendrier de suivi des participants infectés : arrêt du suivi dans le cadre de l'essai au bout d'un an</li> <li>- la précision sur le terme « accompagnateurs de l'essai » et sur les techniques utilisées pour l'étude cytologie anale et détection HPV</li> <li>- la mise à jour du responsable de l'étude « permissivité au VIH-1 des tissus rectaux » : le Pr Clavel remplace le Pr Bomsel</li> <li>- l'ajout des avis/autorisations des instances réglementaires obtenues au Canada</li> <li>- la participation du Canada pour les inclusions dans la phase initiale (CHU Montréal)</li> </ul>
6.0	22/08/2013	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modifications apportées à la sous-étude pharmacocinétique (modification des annexes K et L et de note d'information et formulaire de consentement concernant la sous-étude)</li> <li>- Suivi dans le cadre de l'essai des participants dont le diagnostic de l'infection par le VIH est fait à la pré-inclusion (W-4) et entre la pré-inclusion et la randomisation (modification de la note d'information et du formulaire de consentement)</li> <li>- Ajout de la conduite à tenir en cas de mise sous tutelle ou curatelle en cours d'essai</li> </ul>
7.0	<a href="#">13/01/2014</a>	<a href="#">9</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <a href="#">Prolongation de la phase initiale</a></li> <li>- <a href="#">Planification d'une analyse intermédiaire</a></li> <li>- <a href="#">Modification de l'étude de pharmacocinétique (ajout de dosages intracellulaires)</a></li> <li>- <a href="#">Dans la composition du conseil scientifique : ajout de 4</a></li> </ul>

			<a href="#">nouveaux membres (A. Chéret, E. Cua, M. Besnier et remplacement de N. Lorente par M. Suzan-Monti)</a>
8.0	Version en cours		

CONFIDENTIEL

**LISTE DES ABREVIATIONS et ACRONYMES**

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANRS	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CER	Comité d'Éthique de la Recherche
CDAG	Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit
CIDDISM	Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des IST
CHUM	Centre hospitalier de l'université de Montréal
CMG	Centre de méthodologie et de gestion
CS	Conseil Scientifique
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
CPP	Comité de protection des personnes
dATP	Desoxy-adénosine triphosphate
eCRF	Case report form (Cahier d'observation) électronique
EIG	Événement indésirable grave
EIGI	Événement indésirable grave inattendu
FTC	Emtricitabine
HPV	Papillomavirus humain
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IST	Infections sexuellement transmissibles
PrEP	Prophylaxie pré-exposition
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SC10-US019	Service Commun 10
TRT-5	Groupe inter-associatif Traitements & Recherche Thérapeutique
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHS	Virus de l'herpès simplex
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
TDF	Ténofovir disoproxyl fumarate
TDF-DP	Ténofovir diphosphate

## CORRESPONDANTS DE L'ESSAI

### Promoteur

#### **Inserm - ANRS**

101 rue de Tolbiac  
75013 PARIS - FRANCE  
Tél. : 01 53 94 60 00 - Fax : 01 53 94 60 01

#### - Chef de Projet ANRS

Lucie MARCHAND  
Tél. : 01 53 94 80 92 - Fax : 01 53 94 60 02  
Courriel : [lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

#### - Pharmacovigilance ANRS

Alpha DIALLO  
Tél. : 01 53 94 60 35 - Fax : 01 53 94 60 02  
Courriel : [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr)

#### - Recherche en Prévention

Véronique DORE  
Tél. : 01 53 94 60 10 - Fax : 01 53 94 60 02  
Courriel : [veronique.dore@anrs.fr](mailto:veronique.dore@anrs.fr)

#### - Communication

Marie-Christine SIMON  
Tél. : 01 53 94 60 30 - Fax : 01 53 94 60 02  
Courriel : [marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

### Investigateur Coordonnateur

Jean-Michel MOLINA, PUPH  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,  
Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.49.90.66 Fax : 01 42 49 90 67  
[jean-michel.molina@sls.aphp.fr](mailto:jean-michel.molina@sls.aphp.fr)

### Prestataire Pharmaceutique

Theradis Pharma  
Z.A. des Presses  
41, Chemin des Presses  
06800 Cagnes-sur-Mer - FRANCE  
Contact : Chantal Raffy  
Tél. : 04.97.02.07.07  
Courriel : [chantal.raffy@theradispharma.com](mailto:chantal.raffy@theradispharma.com)

### Laboratoire Pharmaceutique

Gilead Sciences  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt - FRANCE

### Centre de Méthodologie et de Gestion

Inserm SC10-US019  
16 avenue Paul Vaillant Couturier  
94807 VILLEJUIF Cedex  
Tél. : 01 45 59 51 72 - Fax : 01 46 58 72 93

#### - Coordination méthodologique

**Jean-Pierre ABOULKER-Laurence MEYER**  
Tél. : 01 45 59 51 72  
Courriel : [laurence.meyer@inserm.fr](mailto:laurence.meyer@inserm.fr)

#### - Chef de projet

Catherine CAPITANT  
Tél. : 01 45 59 51 79  
Courriel : [catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr)

#### - Statisticien(ne)

Isabelle CHARREAU  
Tél. : 01 45 59 51 59  
Courriel : [isabelle.charreau@inserm.fr](mailto:isabelle.charreau@inserm.fr)

#### - Data Manager

Brigitte GUILLON  
Tél. : 01 45 59 51 13  
Courriel : [brigitte.guillon@inserm.fr](mailto:brigitte.guillon@inserm.fr)

Françoise EUPHRASIE

Tél. : 01 45 59 52 32  
Courriel : [francoise.euphrasie@inserm.fr](mailto:francoise.euphrasie@inserm.fr)

#### - Attachés de Recherche Clinique

Nicolas LETURQUE  
Tél. : 01 45 59 51 93  
Courriel : [nicolas.leturque@inserm.fr](mailto:nicolas.leturque@inserm.fr)

Emmanuelle NETZER

Tél. : 01 45 59 52 24  
Courriel : [emmanuelle.netzer@inserm.fr](mailto:emmanuelle.netzer@inserm.fr)

#### - Assistantes de Recherche Clinique

Valérie FOUBERT  
Tél. : 01 45 59 50 13  
Courriel : [valerie.foubert@inserm.fr](mailto:valerie.foubert@inserm.fr)

[Marine SAOUZANET](mailto:marine.sauozanet@inserm.fr)

Tél. : 01 45 59 51 87  
Courriel : [marine.sauozanet@inserm.fr](mailto:marine.sauozanet@inserm.fr)

#### - Assurance Qualité

Elisabeth MOREAU  
Tél. : 01 45 59 51 73  
Courriel : [elisabeth.moreau@inserm.fr](mailto:elisabeth.moreau@inserm.fr)

**Conseil scientifique**

Jean-Michel MOLINA, PUPH  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.49.90.66 Fax : 01 42 49 90 67  
[jean-michel.molina@sls.aphp.fr](mailto:jean-michel.molina@sls.aphp.fr)

Bruno SPIRE, MD  
Inserm U912  
23, rue Stanislas Torrents - 13006 Marseille  
Tél. : 04.96.10.28.77 Fax : 04.96.10.28.99  
[bruno.spire@inserm.fr](mailto:bruno.spire@inserm.fr)

Gilles PIALOUX, PUPH  
Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Tenon  
4, rue de la Chine - 75970 Paris Cedex 20  
Tél. : 01.56.01.74.12 Fax : 01.56.01.74.38  
[gilles.pialoux@tnn.aphp.fr](mailto:gilles.pialoux@tnn.aphp.fr)

Laurent COTTE, PH  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de la Croix Rousse  
103, Grande Rue de la Croix Rousse - 69317 Lyon Cedex 04  
Tél. : 04.26.73.26.56 Fax : 04.72.07.17.50  
[laurent.cotte@chu-lyon.fr](mailto:laurent.cotte@chu-lyon.fr)

Benoît TROTTIER, MD  
Clinique médicale l'Actuel  
1001 de Maisonneuve est, suite 1130 - Montréal, Québec, Canada H2L 4P9  
Tél. : +1 514 524 3250 Fax : +1 514 524 3831  
[benoit.trottier@lactuel.ca](mailto:benoit.trottier@lactuel.ca)

Mark WAINBERG  
Jewish General Hospital/Lady Davis Institute  
Mc Gill University  
3775 Cote Ste Catherine Road, Room 328A - Montreal Québec Canada H3T 1E2  
Tél. : +1 514 340 8307 Fax : +1 514 340 7537  
[mark.wainberg@mcgill.ca](mailto:mark.wainberg@mcgill.ca)

Cécile TREMBLAY, MD  
CHUM Hôpital Hôtel Dieu de Montréal  
UHRESS Pavillon Jeanne Mance, bureau 7-355  
3840, rue Saint-Urbain - Montréal Québec Canada H2W 1T8  
Tél. : +1 514 890 8148 Fax : +1 514 412 7234  
[c.tremblay@umontreal.ca](mailto:c.tremblay@umontreal.ca)

Jean-Guy BARIL, MD  
Clinique du Quartier latin  
905 boul. René-Lévesque est – Montréal Québec Canada H2L 5B1  
Tél. : +1 514 285 5500  
[jgbaril@videotron.ca](mailto:jgbaril@videotron.ca)

Antoine CHERET, MD  
Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Gustave Dron  
135, rue du Président Coty - 59208 Tourcoing  
Tél.: 03.20.69.46.17 – Fax : 03.20.69.46.15  
[antoine.cheret@ch-tourcoing.fr](mailto:antoine.cheret@ch-tourcoing.fr)

[Armelle PASQUET, MD](#)  
[Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Gustave Dron](#)  
[135, rue du Président Coty - 59208 Tourcoing](#)  
[Tél.: 03.20.69.46.17 – Fax : 03.20.69.46.15](#)  
[apasquet@ch-tourcoing.fr](mailto:apasquet@ch-tourcoing.fr)

Eric CUA, MD  
Service des Maladies Infectieuses, Hôpital de l'Archet  
151, route de St-Antoine de Ginestière - 06202 Nice Cedex 03  
Tél.: 04.92.03.54.61 – Fax : 04.92.03.90.66  
[cua.e@chu-nice.fr](mailto:cua.e@chu-nice.fr)

Michel BESNIER, MD  
CISIH - Service Infectiologie, CHU Hôtel Dieu  
Place Alexis Ricordeau - 44093 Nantes Cedex 01  
Tél.: 02.40.08.31.12 – Fax : 02.40.08.31.81  
[michel.besnier@chu-nantes.fr](mailto:michel.besnier@chu-nantes.fr)

Willy ROZENBAUM  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.19.47.18 Fax : 01 42 49 90 67  
[willy.rozenbaum@sls.aphp.fr](mailto:willy.rozenbaum@sls.aphp.fr)

Christian CHIDIAC, PUPH  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de la Croix Rousse  
103, Grande Rue de la Croix Rousse - 69317 Lyon Cedex 04  
Tél. : 04.72.07.11.07 Fax : 04.26.73.27.34  
[christian.chidiac@chu-lyon.fr](mailto:christian.chidiac@chu-lyon.fr)

Constance DELAUGERRE, MCU-PH  
Laboratoire de Virologie, Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.49.94.90 Fax : 01.42.94.92.00  
[constance.delaugerre@sls.aphp.fr](mailto:constance.delaugerre@sls.aphp.fr)

Julie TIMSIT  
Centre Clinique et Biologique des Maladies Sexuellement Transmissibles  
Hôpital Saint Louis, Pavillon Lallier  
42, rue Bichat - 75010 PARIS  
Tél. : 01.42.49.99.24 Fax : 01.42.49 49 99  
[julie.timsit@sls.aphp.fr](mailto:julie.timsit@sls.aphp.fr)

Michel MORIN  
Comité traitements, COCQ-sida  
3500 rue Dorion - Montréal, QC  
Canada H2K 4B6  
[michel.morin@cocqsida.com](mailto:michel.morin@cocqsida.com)

David THOMPSON  
Action Séro-Zéro  
2075, rue Plessis - Montréal  
Canada H2L 4K1  
Tél. : +1 (514) 521-7778  
[david.thompson@muhc.mcgill.ca](mailto:david.thompson@muhc.mcgill.ca)

Joanne OTIS



Chaire de recherche du Canada en éducation à la santé  
Faculté des sciences de l'éducation - UQÀM  
Case postale 8888, succursale Centre-ville  
Montréal (Québec) H3C 3P8 Canada  
Tél. : +1 (514) 987-3000, poste 7874 Fax : +1 (514) 987-6616  
[otis.joanne@uqam.ca](mailto:otis.joanne@uqam.ca)

Nathalie BAJOS  
Inserm U1018 - CESP  
82 rue du Gal Leclerc - 94276 Le Kremlin Bicêtre  
Tél. : 01.45.21.22.73 / 23.47  
[nathalie.bajos@inserm.fr](mailto:nathalie.bajos@inserm.fr)

France LERT  
Inserm U1018 - CESP  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tél. : 01.77.74.74.00 Fax : 01.77.74.74.03  
[france.lert@inserm.fr](mailto:france.lert@inserm.fr)

Gabriel GIRARD  
Centre de recherche médecine, sciences, santé et société  
CNRS UMR 8169 EHESS - Inserm U750  
Tél : 01.49.58.36.82  
[gabriel.girard@ehess.fr](mailto:gabriel.girard@ehess.fr)

Marie SUZAN-MONTI  
Inserm U912  
23, rue Stanislas Torrents - 13006 Marseille  
Tél. : 04.96.10.28.78 Fax : 04.96.10.28.99  
[marie.suzan@inserm.fr](mailto:marie.suzan@inserm.fr)

~~Daniela ROJAS CASTRO~~ ~~Jean-Marie LE GALL~~  
AIDES MIRE  
14 rue Scandicci - 93508 Pantin  
Tél. : [+33 1 77 93 97 18 06 79 68 60 50](tel:+331779397180679686050)  
[jlegall@aidemire.org](mailto:jlegall@aidemire.org)  
[drojas@aidemire.org](mailto:drojas@aidemire.org)

Marie PREAU  
Professeur de Psychologie Sociale  
Groupe de Recherche en Psychologie Sociale (GREPS) / Institut de Psychologie  
Université Lumière Lyon 2  
5 avenue Pierre Mendès France – 69500 Bron  
Tél. : 06.82.93.14.05  
[m.preau@univ-lyon2.fr](mailto:m.preau@univ-lyon2.fr)

Isabelle DURAND-ZALESKI  
URCEco Ile de France & Recherche Clinique Santé Publique  
Groupe hospitalier Albert Chenevier Henri Mondor,  
51 avenue du maréchal de Lattre de Tassigny - 94010 Créteil France  
Tel : +33 1 49 81 36 74 (direct) +33 1 49 81 40 35 (secrétariat) Fax : +33 1 49 81 36 97  
[isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr](mailto:isabelle.durand-zaleski@hmn.aphp.fr)

Julien FONSART  
Biochimie, Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10  
Tél. : 01.42.49.49.50 Fax : 01.42.49.92.47  
[julien.fonsart@sls.aphp.fr](mailto:julien.fonsart@sls.aphp.fr)

Gilles PEYTAVIN  
Laboratoire de Toxicologie et Pharmacocinétique  
Hôpital Bichat Claude Bernard  
46 rue Henri Huchard - 75877 Paris Cedex 18  
Tél : 33 1 40 25 80 05 Fax : 01.42.63.58.25  
[gilles.peytavin@bch.aphp.fr](mailto:gilles.peytavin@bch.aphp.fr)

Jean-Pierre ABOLKER Laurence MEYER, MD  
Inserm SC10-US019  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tél. : 01.45.59.51.07 Fax : 01.46.58.72.93  
[laurence.meyerjean-pierre.abolker@inserm.fr](mailto:laurence.meyerjean-pierre.abolker@inserm.fr)

Catherine CAPITANT, MD  
Inserm SC10-US019  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tél. : 01.45.59.51.79 Fax : 01.46.58.72.93  
[catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr)

Isabelle CHARREAU, MD  
Inserm SC10-US019  
16, av. Paul Vaillant Couturier - 94807 Villejuif Cedex  
Tél. : 01.45.59.51.59 Fax : 01.46.58.72.93  
[Isabelle.charreau@inserm.fr](mailto:Isabelle.charreau@inserm.fr)

Véronique DORE  
ANRS  
Responsable du Service santé publique,  
sciences de l'homme et de la société  
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris  
Tél. : 01.53.94.60.10 - Fax : 01.53.94.60.02  
[veronique.dore@inserm.fr](mailto:veronique.dore@inserm.fr)

Isabelle PORTERET  
ANRS  
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris  
Tél. : 01.53.94.60.09 - Fax : 01.53.94.60.02  
[isabelle.porteret@anrs.fr](mailto:isabelle.porteret@anrs.fr)

Marie-Christine SIMON  
ANRS  
Responsable du service Information scientifique  
et communication  
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris  
Tél. : 01.53.94.60.30 - Fax : 01.53.94.60.02  
[marie-christine.simon@anrs.fr](mailto:marie-christine.simon@anrs.fr)

Lucie MARCHAND  
ANRS  
Chef de projets Service recherches cliniques VIH  
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris  
Tél. : 01.53.94.80.92 - Fax : 01.53.94.60.02  
[lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

Un représentant du service pharmacovigilance de l'Inserm-ANRS  
Tél. : 01 53 94 60 35 - Fax : 01 53 94 60 02

[pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr)

CONFIDENTIEL

**AMENDEMENT n°89 – PAGE DE SIGNATURES****ESSAI ANRS IPERGAY**

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

**TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE »  
EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH  
CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES**

**Résumé de l'amendement :**

**Nouvelle version du protocole : version 8.0 du 04/09/2014 ayant reçu l'avis du CPP IDF IV le xx/xx/2014 et l'autorisation de l'ANSM le xx/xx/2014.**

**Principales modifications :**

- Extension de l'essai à **plusieurs centres européens**
- Ajout d'un critère d'inclusion et modification d'un critère de non inclusion
- Changement du directeur du centre de méthodologie et de gestion de l'essai : **Jean-Pierre Aboulker est remplacé par Laurence Meyer**
- Modifications dans la composition du conseil scientifique : remplacement de Jean-Pierre Aboulker par Laurence Meyer ; remplacement de Jean-Marie Le Gall par Daniela Rojas Castro, ajout d'Armelle Pasquet
- **Changement de l'investigateur principal du centre de Tourcoing : le Dr Antoine Chéret est remplacée par le Dr Armelle Pasquet.**

**PROMOTEUR****Inserm – ANRS****Institut national de la santé et de la recherche médicale****Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales**

Représentant du promoteur par délégation de pouvoir

101, rue de Tolbiac - 75013 PARIS

Tél. : 01.53.94.60.00 Fax : 01.53.94.60.01

Pr. Jean-François DELFRAISSY

Directeur de l'ANRS

Date

Signature

**INVESTIGATEUR COORDONNATEUR****Pr. Jean-Michel MOLINA**

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Saint Louis

1, av. Claude Vellefaux - 75475 PARIS cedex 10

Tél. : 01.42.49.90.66 Fax : 01.42.49.90.67

Date

Signature

**INVESTIGATEUR PRINCIPAL DU CENTRE**

Nom

Date

Cachet (avec adresse) du service

Signature

## RESUME DE L'ESSAI ANRS IPERGAY

### Titre complet de l'essai

Traitement antirétroviral « à la demande » en prophylaxie pré exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

### Titre abrégé

Essai ANRS IPERGAY

### Promoteur

Inserm-ANRS

**Investigateur Coordonnateur** Pr. Jean-Michel MOLINA, service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Louis, Paris

### Rationnel

Alors que le nombre de nouvelles déclarations de séropositivité VIH diminue globalement en France, ce nombre reste stable voire en augmentation dans le groupe des homosexuels masculins, avec de façon parallèle une augmentation de l'incidence des infections sexuellement transmissibles, ce qui témoigne chez ces sujets de la persistance de comportements sexuels à risque vis-à-vis du VIH. Ces infections par le VIH surviennent malgré la connaissance des modes de transmission du VIH et de la protection conférée par le préservatif. De nouvelles approches de prévention de l'infection par le VIH sont donc nécessaires pour dépasser les limites des stratégies actuelles. Parmi les mesures de prévention qui peuvent être proposées à ces sujets, le traitement antirétroviral pré-exposition (PrEP) mérite d'être évalué.

### Objectif principal

Evaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » versus placebo au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes exposée au risque d'infection par le VIH.

### Objectifs secondaires

- Evaluer **l'évolution des comportements sexuels et les éventuels comportements à risque en cours de participation à l'essai.**
- Etudier **l'incidence du VIH selon les comportements sexuels.**
- Etudier **les facteurs associés aux modifications de comportements à risque** pendant l'essai.
- Evaluer les **comportements sexuels et l'incidence du VIH selon que les participants pensent recevoir le produit actif ou son placebo.**
- Evaluer **l'évolution des comportements sexuels et le risque de contamination par le VIH** au cours de l'essai **selon que les participants reçoivent ou non un counseling approfondi.**
- Evaluer **l'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant**, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- Evaluer **la tolérance du traitement**, avec en particulier :
  - . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques.
  - . L'évaluation de la toxicité rénale
- Evaluer **l'observance du traitement**, à l'aide de plusieurs méthodes :

- . Les auto-questionnaires,
- . Le décompte des unités de traitement,
- . Les dosages d'antirétroviraux dans le plasma et les cheveux (38,39),
- Evaluer l'effet prophylactique du traitement sur la contamination par le VHB
- Evaluer l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles
  - . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV
- Evaluer les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés
  - . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
  - . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
  - . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

---

### Objectifs des études ancillaires

- Etudier la pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau du plasma, du sang total, des PBMC, de la salive et du tissu rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 12 volontaires).

Cette étude vise à mesurer les concentrations de TDF et FTC dans les biopsies rectales à différents temps après la prise d'un comprimé de Truvada®, à les comparer aux taux dans le plasma, le sang total, les PBMC et dans la salive.
- Etudier l'infektivité des cellules rectales ex vivo par le VIH.
- Etudier la cytologie anale chez 200 participants et étudier la relation avec l'infection HPV.
- Etudier les concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des participants infectés par le VIH (à la visite la plus proche de l'infection par le VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
- Estimer les coûts et le cas échéant le rapport coût-efficacité des différentes stratégies de prévention étudiées.
- Explorer par une étude qualitative, les motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
- Etudier les variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH.
- Evaluer le rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux.
- Identifier des signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1 par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés.

---

### Méthodologie

Essai multicentrique de phase III, comparatif, randomisé, en double-insu, portant sur 2 groupes parallèles, recevant, « à la demande », soit un traitement antirétroviral de Truvada®, soit le placebo de Truvada®, associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHB et VHA et traitement post-exposition de l'infection VIH).

### Mise en œuvre de l'essai

Pour des raisons pragmatiques et budgétaires, l'essai se déroulera en deux phases afin de s'assurer de la faisabilité générale de l'essai:

- une première phase d'inclusion d'au moins 300 volontaires

- une deuxième phase de 1600 volontaires supplémentaires

La première phase de l'essai permettra de s'assurer de la possibilité du recrutement en France dans le contexte des PrEP, et de valider les outils mis en place dans l'essai pour l'inclusion et le suivi des volontaires.

*En cas de recrutement satisfaisant, et d'une bonne compliance des participants à l'essai, d'autres centres seront progressivement ouverts. Le succès de cette première phase permettra également de refaire un point sur le financement de l'essai et de solliciter d'autres contributions.*

*Il est aussi vraisemblable que d'autres pays seront impliqués dans l'essai afin d'atteindre plus rapidement le recrutement prévu. >L'essai est passé en phase d'extension en juillet 2014.*

Une analyse intermédiaire unique est programmée lorsque sera atteinte la moitié des événements requis pour l'analyse finale, soit  $n = 32$  contaminations par le VIH.

---

### Nombre de sujets

300 dans un 1<sup>er</sup> temps, et si le déroulement de l'essai est jugé satisfaisant, le nombre de volontaires sera porté à un total de 1900 participants (950 par groupe).

---

### Population :

Cet essai s'adresse à des hommes adultes ayant des rapports sexuels avec des hommes, séronégatifs pour le VIH, exposés par leurs pratiques sexuelles au risque d'infection par le VIH.

### Critères d'inclusion :

- Age  $\geq 18$  ans
- Homme (ou personne transgenre) ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Non infecté par le VIH-1, ni le VIH-2
- Risque élevé de contamination par le VIH : rapports sexuels anaux avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif
- Fonction rénale satisfaisante avec une clairance de plus de 60 mL/min (formule de Cockcroft)
- ALAT  $< 2,5N$
- Polynucléaires neutrophiles  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , hémoglobine  $\geq 10$  g/dL, plaquettes  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$
- Antigène HBs négatif et sérologie VHC négative (ou PCR VHC négative si sérologie positive)
- Acceptant d'être contacté personnellement, si possible par téléphone (appel, SMS) ou par e-mail
- Acceptant les contraintes imposées par l'essai (visites tous les 2 mois)
- Affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de Sécurité Sociale).
- Signature du consentement éclairé.

### Critères de non inclusion :

- Sujet en relation stable et exclusive avec une personne
- Utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels
- Déplacement prévu à l'étranger de plus de 3 mois consécutifs ou déménagement prévu dans une ville où l'essai n'est pas mis en place.
- Présence d'une glycosurie ou protéinurie significative  $> 1+$  sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Présence d'une hématurie ou leucocyturie significative  $> 2+$  sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Antécédents de maladie rénale chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie
- Antécédent de fracture osseuse pathologique non liée à un traumatisme
- Traitement par l'Interféron, Interleukine, ~~corticoïdes~~ ou antirétroviraux
- Traitement qui pourrait inhiber ou entrer en compétition avec l'élimination par sécrétion tubulaire des antirétroviraux
- Traitement en cours d'investigation

- Toxicomanie intraveineuse
- Sujet recevant ou allant recevoir un traitement potentiellement néphrotoxique (anti-inflammatoire par voie systémique, au long cours)
- Maladie gastro-intestinale (ou nausées ou vomissements chroniques) gênant l'absorption des traitements
- Antigène HBs positif
- Sérologie VHC positive avec PCR HCV positive
- Maladie mettant en danger le pronostic vital (lymphome) ou autre maladie grave (cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, diabète instable) qui nécessiterait un traitement qui pourrait gêner l'adhérence au traitement
- Sujet potentiellement non compliant
- Sujet sous curatelle ou tutelle

---

## Intervention

### Traitements de l'essai :

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés), avec si possible un repas ou une collation, pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo, environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir et le dimanche soir, et un dernier comprimé le lundi soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu.

### Counseling

Les sujets des 2 groupes bénéficieront d'un counseling selon le modèle RESPECT (41) à la visite de J0 et à chaque visite en cours d'essai. Ce programme d'accompagnement (counseling) comprendra la distribution gratuite de préservatifs et de gels. En outre, un counseling approfondi sera régulièrement proposé à tous les participants de l'essai qui le souhaiteront.

---

### Suivi et Evaluations

Les sujets seront vus un mois après la visite d'inclusion de l'essai puis 1 mois plus tard et tous les 2 mois pour une visite médicale avec évaluation de la tolérance du traitement, dépistage des IST, et counseling, jusqu'au terme de l'essai.

**Régulièrement au cours de l'essai et de façon aléatoire en dehors des visites programmées, dans l'intervalle entre 15 jours après une visite protocolée et 15 jours avant la visite suivante, un contact sera établi avec chacun des sujets de l'essai par téléphone (appel, SMS) ou par e-mail afin de favoriser leur maintien dans le protocole, s'assurer de la compréhension de l'essai, vérifier la tolérance du traitement et son approvisionnement, rechercher des signes éventuels de primo-infection par le VIH, rappeler la date, le lieu et l'heure du prochain rendez-vous, et également pour s'assurer de la bonne observance du traitement par rapport aux rapports sexuels et inciter le**



volontaire à compléter sur le site web de l'essai le module « Observance » du questionnaire comportemental.

---

### Accès au traitement en fin d'essai

A la fin de l'essai, si les résultats sont favorables et démontrent un bénéfice de l'intervention thérapeutique, une nouvelle étude de roll-over en ouvert sera proposée aux volontaires qui le souhaiteraient avec mise à disposition de Truvada® pendant une période d'au moins un an. Cette étude en ouvert permettra d'évaluer l'incidence de l'infection par le VIH, la tolérance du traitement et les modifications éventuelles des comportements sexuels concomitantes du passage « en ouvert » au Truvada® démontré efficace dans l'essai.

---

### Echéancier de l'essai :

- Phase initiale :

Début de la phase initiale : fin janvier 2012

Nombre prévu d'inclusions dans la phase initiale : au moins 300 participants

~~Durée des inclusions : 36 mois (jusqu'à fin janvier 2015)~~

Durée prévue de suivi par participant : au minimum 1 an

Date de fin ~~prévisionnelle~~ de la phase initiale : ~~juillet 2014~~ fin janvier 2016

- Phase d'extension

~~L'essai est passé en phase d'extension en juillet 2014 et s'étend à d'autres centres européens.~~

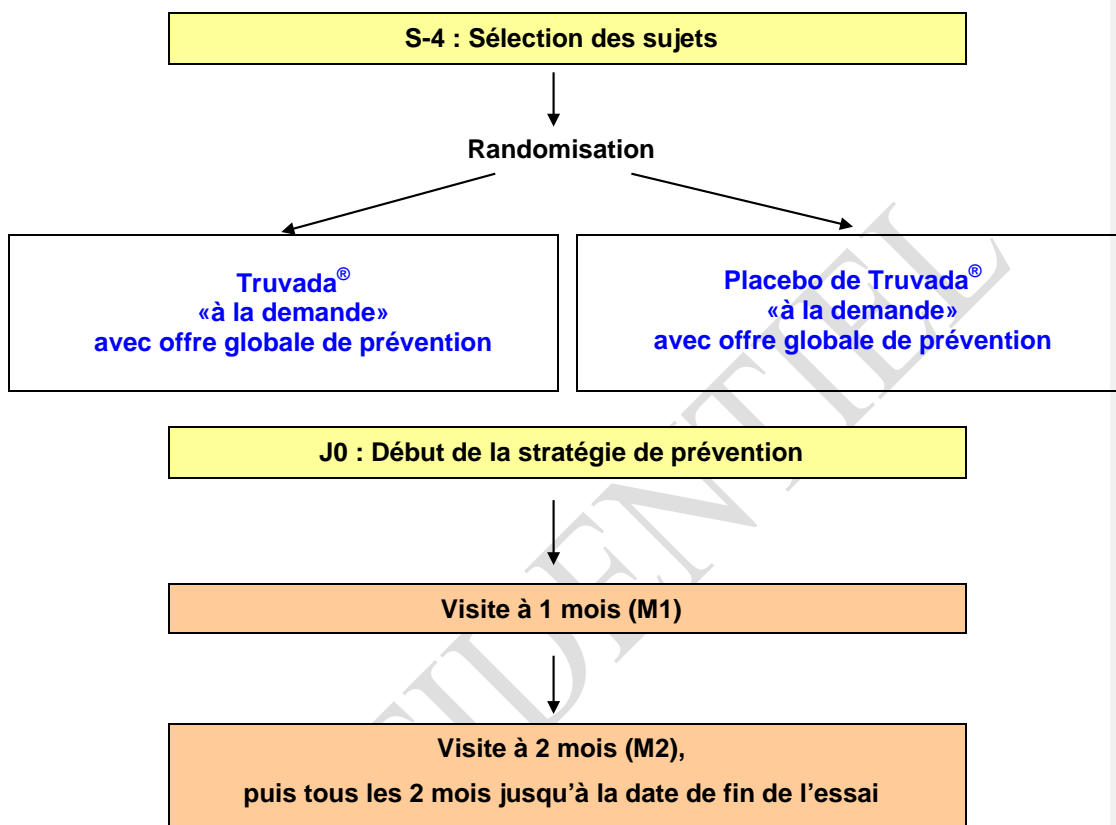
~~En cas de succès de la phase initiale, l'essai passera en phase d'extension.~~

~~Nombre total prévu d'inclusions dans la phase d'extension : 1900 participants~~

~~Durée prévue de suivi par participant de participation par volontaire:~~ la durée de participation des sujets sera variable, au minimum d'un an. Le suivi dans l'essai débutera 4 semaines avant l'inclusion par la visite de pré-inclusion, et le suivi sous traitement continuera jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint, ~~-, sans toutefois excéder 4 ans. -~~ Selon les hypothèses d'incidence de l'infection VIH retenues dans l'essai, ~~il~~ la durée de suivi des participants pourrait être comprise entre 1 et 53 ans au total dans la phase définitive.

~~Date de fin prévisionnelle de l'essai : 2<sup>ème</sup> semestre 2017~~

## SCHEMA DE L'ESSAI ANRS IPERGAY



## CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY

VISITES <sup>1</sup>	Pré-inclusion S-4	Randomisation	J0	M1	M2	Visites tous les 2 mois M4, 6, 8... <sup>2</sup>	Visites annuelles M12, -24, 36... <sup>3</sup>	Visite si infection VIH
Consentement	X							
Critères d'admissibilité	X							
Questionnaire comportemental détaillé			X				X	
Questionnaire comportemental bref				X	X	X		
Evénements médicaux, thérapeutiques	X		X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X		X	X	X	X	X	X
Counseling et préservatifs	X		X	X	X	X	X	X
Observance (Questionnaire, décompte comprimés)				X	X	X	X	
Prélèvement dosage capillaire (tous les 4 mois) <sup>2</sup>						X <sup>2</sup>	X	X
Dispensation traitement			X	X	X	X	X	
NFS, plaquettes	X		X				X	
Créatinine, ALAT	X		X	X	X	X	X	
Bandelette urinaire (prot, glyco, sg, leuco)	X				X	X	X	
Dépistage et Traitement des IST	X		X	X	X	X	X	X
Sérologie VHB (Ag HBs, Ac HBs, Ac HbC), Sérologie VHC (+PCR VHC si sérologie positive)	X						X <sup>3</sup>	
Sérologie VHA			X					
Sérologie syphilis (tous les 6 mois) <sup>2</sup>			X			X <sup>2</sup>	X	
Sérologie VIH	X		X	X	X	X	X	X
ARN-VIH plasmatique <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>		X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X
Génotype								X
Lymphocytes T CD4								X
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)			X	X	X	X	X	X
Plamathèque (1 tube EDTA de 7 mL)			X	X	X	X	X	X
Sang total (étude marqueurs génétiques - charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)			X					X
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)			X					X
Etude socio-comportementale (recrutement de 60 sujets)			X			X (M6, M18)		
Etude pharmacocinétique (12 sujets) <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>							
<b>Volumes sanguins (mL)</b>	<b>18</b>		<b>45</b>	<b>22</b>	<b>22</b>	<b>22 / 27<sup>2</sup></b>	<b>37</b>	<b>44</b>

<sup>1</sup> La durée de participation à l'essai est variable, (au maximum 4 ans), le suivi sera poursuivi selon le même calendrier jusqu'à la fin de l'essai.

<sup>2</sup> Les prélèvements capillaires (au moins 2 cm) sont effectués à M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36, ... – La sérologie syphilis est faite à M6, M12, M18, M24, M30, M36, ...

<sup>3</sup> Sérologie VHB pour les sujets avec absence d'Ac antiHBs à S-4. Si sujet vacciné contre VHB en cours d'essai, faire un contrôle avec dosage des Ac antiHBs

<sup>4</sup> a) Si doute concernant une primo-infection b) En cas d'infection VIH confirmée par sérologie, une mesure de l'ARN-VIH plasmatique est réalisée sur le même prélèvement que celui de la sérologie et le prélèvement de la visite précédente.

<sup>5</sup> Prélèvement supplémentaire de 113 mL de sang sur tubes EDTA et CPT. L'étude est réalisée après la pré-inclusion et avant la randomisation.

## CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH\*

\*Y compris les participants dont l'infection a été diagnostiquée à la pré-inclusion et entre la pré-inclusion et la randomisation

VISITES	Visite lors de la découverte de la séropositivité <sup>1</sup> : V1	V2 : 6 mois après V1	V3 : 12 mois après V1
<b>Evénements médicaux, traitements pris</b>	X	X	X
<b>Examen clinique</b>	X	X	X
<b>Counseling et préservatifs</b>	X	X	X
<b>Récupération des flacons, décompte comprimés</b>	X		
<b>Prélèvement dosage capillaire (au moins 2 cm)</b>	X <sup>2</sup>		
<b>Créatinine, ALAT</b>		X	X
<b>Dépistage et traitement des IST</b>	X	X	X
<b>Sérologie syphilis</b>		X	X
<b>Sérologie VIH</b>	X		
<b>ARN-VIH plasmatique</b>	X	X	X
<b>Génotype</b>	X		
<b>Lymphocytes T CD4</b>	X	X	X
<b>Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)</b>	X	X	X
<b>Plasmathèque (1 tube EDTA de 7 mL)</b>	X	X	X
<b>Sang total (charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)</b>	X	X	X
<b>Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)</b>	X		
<b>Volumes sanguins (mL)</b>	41	38	38

<sup>1</sup> A la réception des résultats d'une sérologie VIH positive, le participant est contacté pour une visite effectuée le plus rapidement possible, le traitement de l'essai est arrêté

<sup>2</sup> Le prélèvement capillaire est non fait si effectué lors de la visite précédente

## **1. JUSTIFICATION DE L'ESSAI**

Dans sa publication sur la surveillance de l'infection par le VIH en France en 2008, l'Institut National de Veille Sanitaire a estimé à environ 6 940 (IC 95% : 6200-7690) le nombre de nouvelles contaminations par le VIH en France (1). Ces données sont basées sur les résultats d'un test biologique, développé par le centre national de référence du VIH, qui permet de distinguer les infections récentes datant de moins de 6 mois parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH. Ce nombre de nouvelles contaminations est à mettre en balance avec le nombre de déclarations de SIDA au cours de la même période qui n'est plus que d'environ 1550 cas par an en 2008. Ceci témoigne donc de l'insuffisance des mesures actuelles de prévention de l'infection par le VIH en France et de la nécessité de renforcer cette prévention. Par ailleurs, alors que ce nombre de nouvelles déclarations d'infections par le VIH diminue globalement en France depuis 2003 dans tous les groupes à risque, il est stable voire augmente dans le groupe des homosexuels masculins qui représente à lui seul 48 % de l'ensemble des nouvelles contaminations en 2008 soit environ 3320 cas (IC 95% : 2830-3810). Ce nombre élevé de nouvelles contaminations par le VIH chez les homosexuels masculins est associé à l'augmentation parallèle de l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST : infections à chlamydiae, syphilis) qui témoigne chez ces sujets de la persistance de comportements sexuels à risque vis-à-vis du VIH et suggère que c'est bien le nombre de nouvelles contaminations par le VIH qui est en augmentation. Les données les plus récentes de l'InVS confirment ces tendances avec une augmentation du nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité en 2009 par rapport à 2008 chez les homosexuels masculins ( $p=0.01$ ). Ceci représente 2500 cas d'infections par le VIH chez les homosexuels masculins (2). Ces homosexuels masculins dont l'infection par le VIH a été découverte en 2009, sont essentiellement de nationalité française (90 %). Près d'un tiers de ces nouvelles contaminations ont été découvertes à la suite d'une prise de risque, et la majorité sont rapportées en Ile de France et dans les départements Français d'Amérique. La proportion de jeunes de moins de 25 ans a augmenté (11%) et 38% des personnes ont été contaminées par un partenaire occasionnel, 26% par un partenaire anonyme, seulement 20% par un partenaire stable (16% : non renseigné) (2). Il est donc essentiel de poursuivre des actions de prévention dans cette population dont l'incidence est estimée à 1% par an, soit 200 fois le taux d'incidence de la population hétérosexuelle (en estimant à 329 000 personnes le nombre d'homosexuels masculins âgés de 18 à 69 ans en France). Ce taux d'incidence des nouvelles contaminations est même estimé à 7.5% (IC 95% : 4.5-10.5%) chez les homosexuels fréquentant les établissements de convivialité gay parisiens, dans l'enquête Prevagay réalisée en 2009 à Paris (3). Dans cette enquête la prévalence de l'infection par le VIH était estimée à 17,7%, et 20% des personnes infectées par le VIH ne se savaient pas séropositives. Cette incidence des nouvelles contaminations par le VIH chez les homosexuels en France est donc préoccupante, et montre que des actions de prévention et de dépistage spécifiques et novatrices doivent être engagées de manière urgente. En effet, cette incidence des nouvelles contaminations est voisine et peut-être supérieure à celle des pays de forte endémie pour le VIH en Afrique sub-saharienne.

La situation est assez semblable au Québec, où la prévalence de l'infection par le VIH est en augmentation entre 1997 et 2002, principalement chez les homosexuels masculins (4-6). Les données de la cohorte OMEGA retrouvent cependant des chiffres d'incidence plus faibles qu'en France, inférieure à 1% (5-6). Le dernier rapport disponible (7) fait état en 2009 de 307 nouveaux diagnostics d'infection VIH au Québec (sur 616 infections rapportées en 2009) et les homosexuels masculins représentaient 77.7% des nouveaux diagnostics soit 200 cas environ. Par ailleurs environ 15% des homosexuels masculins infectés par le VIH ignoraient leur séropositivité, et on considère que 13.5% des homosexuels Québécois sont infectés par le VIH.

De nouvelles approches de prévention de l'infection par le VIH sont donc nécessaires pour prendre en compte les limites des stratégies actuelles. Parmi les mesures de prévention qui peuvent être proposées à ces personnes, le traitement antirétroviral pré-exposition (PrEP) pourrait trouver sa place (8). En effet, compte tenu de l'échec actuel des stratégies de vaccination et des microbicides,

ce type de stratégie couplée aux autres mesures de prévention (usage du préservatif, modification des comportements sexuels) permettrait possiblement une réduction de la transmission sexuelle du VIH comme cela a été réalisé dans le cadre de la transmission materno-fœtale de l'infection par le VIH. Plusieurs études sont actuellement en cours dans le monde pour évaluer cette stratégie de traitement pré-exposition dans les populations à risque mais peu d'études concernent les homosexuels et aucune étude n'est réalisée actuellement en France ni au Québec, alors que ces deux pays riches seraient a priori les plus à même de mettre en place ce type de stratégie préventive si elle devait s'avérer efficace.

Le premier essai de PrEP a été initié en 2004 chez 936 femmes au Ghana, au Cameroun et au Nigéria et financé par la Fondation Bill et Melinda Gates et coordonné par le FHI (Family Health International) (9). Il s'agissait d'une étude évaluant un traitement continu par le ténofovir par comparaison au placebo. Cette étude a permis de vérifier la bonne tolérance du traitement. Aucun effet indésirable notable clinique ou biologique n'a été rapporté au cours de cette étude ni aucune augmentation des comportements à risque.

Seules deux contaminations ont été observées dans le groupe ténofovir contre 6 dans le groupe placebo mais le nombre de contaminations était trop faible pour pouvoir conclure de façon formelle à l'efficacité de cette stratégie même si elle est vraisemblable. De façon intéressante, il n'a pas été observé de changement des comportements sexuels pendant cette étude, avec plutôt une diminution du nombre de partenaires sexuels et de rapports non protégés (10).

Plus récemment ont été rapportés les résultats de l'essai CAPRISA 004, évaluant en Afrique du Sud l'efficacité et la tolérance d'un gel vaginal de ténofovir à 1%, en prévention de l'infection par le VIH (11). Cette étude randomisée en double-aveugle contre placebo chez 889 femmes de 18 à 40 ans a apporté pour la première fois la démonstration de l'efficacité de cette stratégie de prophylaxie pré-exposition de l'infection VIH. En effet, l'utilisation du gel de ténofovir appliqué dans les 12 heures avant les rapports sexuels avec une seconde dose appliquée dans les 12 heures après les rapports, a permis de réduire de 39% (intervalle de confiance à 95% : 6–60%) l'incidence de l'infection par le VIH dans le groupe ténofovir par rapport au groupe placebo (5.6% vs. 9.1%). Cette diminution de l'incidence de l'infection VIH s'est également accompagnée d'une diminution de l'incidence de l'infection à HSV-2 de 51%. L'efficacité du gel de ténofovir était d'autant meilleure que l'observance était élevée. Enfin, au cours de cette étude il a été observé une diminution du nombre de rapports sexuels et une augmentation de l'utilisation du préservatif dans les deux bras.

Lors de la dernière conférence sur le SIDA à Vienne ont été également rapportés les résultats d'une étude sponsorisée par le CDC aux Etats-Unis qui a inclus 400 homosexuels masculins (12). Cette étude randomisée contre placebo avait surtout pour but d'évaluer la tolérance d'une prophylaxie pré-exposition par le ténofovir à raison de 300 mg/j (un comprimé par jour). Au cours des deux années de cette étude, la tolérance clinique et biologique du ténofovir s'est révélée tout à fait identique à celle du placebo, en particulier en ce qui concerne les élévations de la créatinine ou des transaminases et les hypophosphorémies. Cette étude randomisée contre placebo n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer l'efficacité de cette stratégie mais il est intéressant de constater que pendant la phase de double-aveugle 3 séroconversions pour le VIH dans cette étude ont été observées dans le groupe placebo, aucune dans le bras ténofovir. Quatre autres séroconversions ont également été observées avant la phase de randomisation dans l'étude. Il n'a pas été noté non plus dans cette étude une augmentation des rapports sexuels non protégés. Ces résultats sont donc encourageants tant en ce qui concerne la tolérance de la PrEP qu'en ce qui concerne sa probable efficacité.

Enfin les résultats de l'étude iPrEx sont venus confirmer la preuve du concept de l'efficacité des PrEP en prévention de l'infection VIH (13). Cette étude sponsorisée par le NIAID (iPrEx), la Bill et Melinda Gates Foundation, et l'Université de Californie a recruté 2499 homosexuels aux Etats-Unis, au Brésil, en Equateur, au Pérou, en Afrique du Sud et en Thaïlande afin d'évaluer l'efficacité d'une stratégie de Truvada® versus placebo en traitement continu par voie orale. Les résultats de cette étude, après un suivi médian de 1,2 ans, ont démontré une réduction de l'incidence de l'infection VIH de 44% (IC 95% : 15-63) dans le bras Truvada® par rapport au bras placebo. L'efficacité de la

stratégie semblait directement liée à l'observance du traitement, elle était en effet plus élevée (73%) chez les volontaires dont l'observance était de plus de 90%, et seulement 9% des 34 sujets infectés avaient du TDF ou FTC détectable dans le sang (13). La tolérance du traitement était rassurante avec une fréquence faible et identique dans les deux bras d'événements graves, et seulement une fréquence plus élevée de nausées et de perte de poids inexplicée dans le bras Truvada®. Il y avait cependant une tendance à plus d'élévation de la créatinine (2% vs. 1%) dans le bras Truvada® (p=0.08). De plus, il a été observé au cours de l'étude une augmentation de l'utilisation des préservatifs et une réduction du nombre de partenaires.

Ces résultats, dont l'efficacité fut moins bonne qu'attendue (les auteurs espéraient démontrer une efficacité d'au moins 30%) ont suscité néanmoins un certain nombre d'interrogations en raison de la population ayant participé à l'essai (surtout en Amérique du Sud, sujets très jeunes, beaucoup de sexe féminin et de prise importante d'alcool), de la survenue de deux cas de résistance du VIH au FTC chez les deux volontaires déjà infectés à l'inclusion et randomisés dans le bras Truvada®, et de l'incertitude sur la tolérance à long terme de cette stratégie et sur son coût-efficacité (14). Une étude de roll-over est actuellement en cours afin d'évaluer cette même stratégie en ouvert chez les participants d'iPrEx (iPrEx-OLE) pour en suivre l'efficacité et la tolérance à plus long terme, ainsi que l'impact sur les comportements sexuels de la prise en ouvert de Truvada® après démonstration de son efficacité dans l'essai.

Enfin, à la récente conférence de l'IAS à Rome (17-20 juillet 2011), deux autres études de PrEP ont été présentées confirmant chez les couples stables séro-différents et les hommes et femmes hétérosexuels, la bonne tolérance et l'efficacité d'un traitement antirétroviral pré-exposition en continu utilisant soit le ténofovir soit l'association ténofovir et emtricitabine, avec un niveau de protection jusqu'à 73% (43-44).

Les résultats de ces essais ont été pour l'instant encore considérés comme insuffisants par les autorités de santé Européennes pour mettre à disposition cette prophylaxie. Les recherches se poursuivent dans ce domaine, stimulées par ces premiers résultats encourageants.

Il existe en effet plusieurs autres études en cours dans le monde évaluant l'efficacité de cette stratégie de PrEP à base d'antirétroviraux dans la prévention de l'infection par le VIH chez l'homme. Ces essais de PrEP s'adressent à des couples séro-différents, des femmes à haut-risque ou à des toxicomanes par voie intraveineuse. Dans tous les cas, les stratégies évaluées sont basées sur un traitement antirétroviral continu par voie orale associant une combinaison de ténofovir, ou de ténofovir et de FTC par comparaison à un placebo. Dans certains essais, un gel microbicide à base de ténofovir est aussi évalué et comparé à la prise orale d'un comprimé par jour (Essai VOICE).

De façon inattendue cependant, l'essai FEM-PrEP qui évaluait une prophylaxie orale par Truvada® (1 cp/j) versus placebo chez 1951 femmes en Afrique (Kenya, Tanzanie, Afrique du Sud) a été interrompu de façon prématurée le 18 avril 2011 suite à la recommandation du comité indépendant de l'essai qui a considéré, compte tenu d'un nombre de contaminations par le VIH identique dans chacun des deux bras, qu'il était peu vraisemblable que l'essai puisse démontrer un bénéfice de la prophylaxie par le Truvada®. Ce premier résultat négatif d'un essai de PrEP avec les antirétroviraux justifie la prudence sur la généralisation de cette stratégie (15).

En effet, quels que soient les résultats définitifs de ces études, il paraît peu vraisemblable cependant que la stratégie de PrEP continue soit utilisée en pratique compte tenu des contraintes d'un traitement antirétroviral permanent, de ses effets indésirables potentiels et de son coût.

Il semble en effet plus pertinent d'évaluer une stratégie de PrEP «à la demande», synchrone de l'exposition sexuelle car c'est de cette manière que la PrEP sera probablement prise par les sujets si elle devait s'avérer disponible. C'est d'ailleurs une stratégie de ce type qui est proposée dans la prévention du paludisme où le traitement prophylactique n'est administré que pendant la période où la personne est véritablement exposée au risque d'infection, tout en recommandant une prévention de la piqûre par des moustiquaires ou des crèmes anti-moustiques. Même s'il est possible qu'un traitement prophylactique «à la demande» soit intrinsèquement moins efficace qu'un traitement prophylactique continu, l'adhérence et la tolérance de ce type de stratégie pourraient être meilleures avec un rapport bénéfice-risque et coût-efficacité plus intéressant.

Par ailleurs les données obtenues chez l'animal sont en faveur de l'efficacité de ce type de stratégie de PrEP intermittente. En effet, les modèles animaux de traitement antirétroviral continu ou intermittent ont démontré l'efficacité d'une telle stratégie lors de la prévention de la transmission du SHIV après inoculation rectale répétée. Dans ce modèle (16) les macaques recevant un traitement par voie orale ou sous-cutanée associant ténofovir et emtricitabine avaient un risque réduit d'infection par le VIH par rapport aux macaques non traités. La même équipe a évalué, toujours dans le modèle animal, de nouvelles stratégies de traitement pré-exposition intermittent par voie orale avec le Truvada® (17). Les données récentes de ces expériences ont montré qu'avec des traitements intermittents administrés 1 à 3 jours avant et 2 heures après les inoculations rectales, une protection efficace des animaux était obtenue, au moins aussi importante qu'avec un traitement continu (17). Par ailleurs, les animaux contaminés malgré cette prophylaxie ont été infectés de façon retardée avec des pics de virémie faibles par rapport aux animaux ne recevant aucun traitement, et n'ont pas présenté de mutations de résistance aux antirétroviraux. Enfin, ces mêmes auteurs ont montré une très bonne efficacité de la stratégie associant une double-dose de Truvada® deux heures avant l'inoculation avec un autre comprimé donné 24 heures après l'inoculation virale, un seul des 6 animaux infectés ayant été contaminé (cet animal avait des concentrations de TDF et FTC plus basses que les autres faisant suspecter une moins bonne absorption du produit). Dans ces études, il a également été observé après la prise d'un seul comprimé de Truvada® une très rapide (2 heures) détection de TDF et de FTC dans le plasma et au niveau intracellulaire (PBMC), et une diffusion au niveau des sécrétions rectales très satisfaisante 2 heures après l'administration du traitement pour le FTC et à 24 heures pour le TDF (17). Dans les biopsies rectales, le TDF-DP est détectable 2 heures après la prise mais atteint des concentrations élevées après 24 et 48 heures, jusqu' à 7 jours plus tard. Il n'a cependant pas été observé de corrélation entre les concentrations de TDF et de TDF-DP (sang ou tissus) et la protection contre l'infection, le rapport dATP/TDF-DP semblant jouer un rôle plus important (18). Il semble également que l'administration d'une dose de Truvada® en post-exposition soit essentielle à la protection des animaux.

Une réflexion sur les essais de PrEP intermittente a d'ailleurs actuellement lieu aux Etats-Unis et une première étude de faisabilité sur 150 couples séro-différents vient de démarrer en Ouganda, sous l'égide de l'International AIDS Vaccine Initiative. Cette étude ne permettra pas d'évaluer l'efficacité de la stratégie intermittente mais fournira des informations sur la tolérance, l'acceptabilité et l'adhérence de ce type de stratégie de PrEP intermittente (deux comprimés de Truvada® par semaine et après les rapports sexuels).

Deux autres essais de PrEP intermittente ont également démarré :

- HPTN 066 : Etude pharmacologique intensive pour mesurer les concentrations de TDF/FTC dans les sécrétions et le tissu ano-génital (60 participants aux USA)
- HPTN 067 : Evaluation de l'acceptabilité et de l'adhérence de schémas de PrEP à intervalles fixes ou dépendant du coût chez 360 personnes environ en Afrique et en Thaïlande.

Ces essais de PrEP intermittente ne sont pas de essais d'efficacité mais plutôt des études préliminaires à la réalisation d'un essai de phase III.

Il nous paraît donc souhaitable de mettre en place en France et au Québec un essai visant à démontrer qu'un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » permettrait de réduire le risque de transmission du VIH au sein de la communauté homosexuelle masculine exposée à un risque élevé de contamination par le VIH. La mise en place de cet essai permettra en outre de concevoir et de déployer le dispositif nécessaire à la réalisation d'une telle prévention, si cette stratégie de PrEP ou d'autres développées ailleurs s'avéraient efficaces. Cet essai se déroulerait en deux phases afin de s'assurer des possibilités de recrutement, une première phase incluant environ 300 volontaires et une deuxième phase incluant 1600 volontaires supplémentaires.

Le comité indépendant de l'essai sera chargé de faire des recommandations au conseil scientifique et à l'ANRS sur la pertinence de la poursuite de l'essai en fonction des données qui seront disponibles au fur et à mesure de la fin des autres essais de PrEP.



### Stratégie thérapeutique proposée

Il paraît donc licite d'évaluer une prise du traitement antirétroviral « à la demande » en fonction du moment du rapport à risque. L'efficacité de cette stratégie serait évaluée dans le cadre d'un essai clinique randomisé en double insu comparant un traitement antirétroviral «à la demande» à un placebo. La durée totale de cet essai sera déterminée par la survenue d'un nombre cumulé d'évènements (contaminations) suffisant pour une analyse statistique fiable. La taille de l'échantillon a été calculée de manière à prévoir une durée de suivi variant pour chaque participant d'1 à 3 ans selon la date de recrutement dans l'essai.

Dans la plupart des essais de PrEP actuellement en cours, c'est le Truvada® par voie orale (association de ténofovir et d'emtricitabine) qui est évalué par rapport à un placebo. L'avantage d'une telle stratégie est que de nombreuses données sont disponibles sur la tolérance de ce traitement au sein d'une large population de sujets séronégatifs pour le VIH. Chez les sujets infectés par le VIH, ce traitement est très bien toléré, avec un risque de toxicité rénale à long terme qui est limité en particulier si l'on envisage un traitement «à la demande». Le ténofovir et l'emtricitabine sont par ailleurs des molécules qui n'ont que peu d'interactions médicamenteuses. Enfin, les modèles animaux ont validé ce type de stratégie thérapeutique chez les macaques (16-18). Il paraît donc souhaitable de garder au sein du régime thérapeutique « à la demande » le Truvada® qui ne représente d'ailleurs qu'un comprimé, ce qui est relativement simple à absorber pour les sujets et facilite donc l'observance de cette stratégie. Les données disponibles dans les essais de PrEP continue avec le ténofovir sont à cet égard rassurants (9,12,13).

Le choix de ces molécules repose également sur leur longue demi-vie intracellulaire, le FTC-TP et le ténofovir-DP ayant tous les deux une longue demi-vie intracellulaire de 40 à 180 heures, respectivement chez l'homme ce qui suggère la possibilité d'une activité prolongée lorsque le traitement est administré au moment des rapports à risque (19-21). De plus, comme cela a été montré dans les modèles animaux (voir plus haut), des concentrations élevées de FTC-TP et TDF-DP sont observées dans les PBMC du sang circulant, dans les 1 à 4 heures suivant la prise orale chez l'homme. Des données récentes, confirment également la bonne diffusion au niveau du tissu rectal et vaginal du FTC et TDF après une dose unique de Truvada®, mais les concentrations de FTC-DP qui persistent longtemps (10 jours) dans les PBMC, ne sont détectables que 2 jours environ dans les tissus rectaux et vaginaux. Pour le TDF-DP, des concentrations élevées persistent pendant 14 jours dans tous les tissus (22).

Cette étude après dose unique de Truvada® retrouve également des concentrations plasmatiques détectables de TDF et FTC 14 jours après la prise d'un comprimé, ce qui pourrait permettre d'utiliser ces dosages comme une mesure d'observance. Par ailleurs, les données d'une autre étude présentée par le CDC ont montré dans un essai de PrEP l'intérêt du dosage dans les cheveux du TDF dont l'acceptabilité est bonne (88%), et dont la sensibilité est suffisante (46/47 sujets avaient des concentrations détectables, qui étaient d'ailleurs bien corrélées au comptage des comprimés et aux taux plasmatiques (23,24). Ces dosages permettront de s'assurer également que les sujets du groupe placebo ne reçoivent pas de TDF ou de FTC en dehors de l'essai.

Une sous-étude pharmacologique sera également proposée à 12 sujets afin de mesurer au niveau des compartiments sanguin, salivaire et rectal (biopsies rectales) les concentrations de TDF, et FTC dans les 24 heures suivant la prise de deux comprimés de Truvada®. Les sujets volontaires pour cette étude se verront proposer à différents points après la prise de deux comprimés de Truvada® (0, 30 min, 1, 2, 4, 8, et 24h) des prélèvements sanguins et salivaires. Deux séries de biopsies rectales sera proposée à chaque volontaire, une série (8 biopsies) avant la prise du médicament et une série (6 biopsies) à l'un des temps après la prise des 2 comprimés. La mesure des concentrations de FTC et TDF dans les biopsies sera complétée par une étude de l'inféctivité ex vivo des cellules rectales par le VIH, pour essayer de définir dans quelle mesure les concentrations mesurées permettent de bloquer l'infection par le VIH.

Le ténofovir et l'emtricitabine ont par ailleurs tous les deux une excellente activité antivirale sur le virus de l'hépatite B (VHB), et sont utilisés dans le traitement de l'hépatite chronique B (25). Le VHB se transmettant selon les mêmes voies que le VIH, et représentant également une infection fréquente chez les homosexuels masculins, l'essai proposé offre l'opportunité d'étudier l'éventuelle réduction de l'incidence du VHB chez les participants randomisés dans le groupe Truvada®. Cette étude de l'efficacité de la PrEP sur le VHB sera d'ailleurs un des objectifs secondaires de l'essai, qui sera analysé chez l'ensemble des participants en tenant compte de la vaccination VHB qui leur sera systématiquement proposée.

La question pourrait se poser cependant d'utiliser pour la prophylaxie VIH un traitement antirétroviral potentiellement plus puissant afin d'améliorer encore son efficacité sans diminuer sa tolérance ni ses contraintes. C'est avec la névirapine que l'expérience est la plus importante de par son utilisation en prophylaxie de la transmission materno-fœtale chez la femme enceinte. Sa longue demi-vie, qui est de près de 60 heures après une dose unique de névirapine (25-30 heures en cas de prises journalières) et qui permet d'atteindre des taux plasmatiques élevés (400-500 fois les CI50 du virus) est à ce titre un atout (26-29). Une étude de phase II, évaluant l'utilisation de la névirapine en traitement pré-exposition chez 33 sujets à haut-risque n'a pas mis en évidence de problème de tolérance même avec une administration répétée (1 à 2 fois par semaine ou 1 jour sur 2 pendant 12 semaines) (26). En particulier, aucune élévation des transaminases n'a été observée dans le groupe recevant 1 dose par semaine (n=12), y compris chez un sujet infecté par le VHC ayant des transaminases à 5N à l'entrée dans l'étude. Le risque d'une telle stratégie en cas d'échec est cependant d'exposer les sujets à un virus présentant des mutations de résistance à la fois à l'emtricitabine (mutation M184V) et aux analogues non nucléosidiques. En revanche le risque d'émergence de la mutation K65R paraît très faible si on se réfère à l'essai GILEAD 934 comparant Truvada® et efavirenz à Combivir® et efavirenz (30). Cependant, l'efavirenz ne paraît pas une molécule utilisable en prophylaxie en raison de ses effets indésirables neurosensoriels très fréquents en début de traitement. Par ailleurs, la tolérance de la névirapine n'est pas optimale et on pourrait craindre des réactions d'hypersensibilité ou des hépatites toxiques comme cela est parfois observé chez les sujets infectés par le VIH, en particulier lorsque le taux de CD4 est élevé ce qui sera le cas dans notre population de sujets. Pour ces raisons, nous n'avons pas retenu l'utilisation de la névirapine dans la stratégie thérapeutique.

D'autres molécules pourraient être associées au Truvada®. Le raltégravir, ou l'atazanavir pourraient sembler intéressants mais le nombre de comprimés devient plus important, l'expérience en prophylaxie plus limitée, et surtout leur courte demi-vie représente un obstacle théorique à leur utilisation discontinue. Des données récentes montrent une bonne efficacité du maraviroc en gel pour prévenir l'infection virale par voie vaginale chez les singes (31), et le maraviroc diffuse très bien chez l'homme au niveau rectal et vaginal avec des concentrations 10 fois plus élevées que dans le sang (32). Cependant là encore, en raison d'une courte demi-vie nécessitant deux administrations par jour, d'une infection possible par des virus de tropisme X4, et d'une tolérance encore imparfaitement connue sur le long terme, il ne semble pas opportun d'associer le maraviroc au Truvada® dans notre essai.

Le traitement en prise unique du Quad développé par Gilead et associant TDF, FTC, elvitegravir et un nouveau booster pourrait être intéressant mais là encore les données de tolérance sont trop limitées pour envisager cette stratégie en prophylaxie chez des sujets non infectés.

Il existe théoriquement plusieurs façons d'administrer une PrEP « à la demande » ou intermittente, et relativement peu d'éléments sont aujourd'hui disponibles pour faire un choix.

Dans l'étude IAVI en Ouganda, la PrEP intermittente utilisée évalue un traitement par Truvada® à raison d'un comprimé deux fois par semaine et après les rapports sexuels.

Les modèles animaux de PrEP intermittente sont très utiles pour essayer de configurer un schéma de PrEP intermittente chez l'homme. De plus, les données de pharmacocinétique du TDF et du FTC permettent d'envisager une prophylaxie intermittente compte tenu de leur longue demi-vie

intracellulaire de 40 à 180 heures, respectivement pour l'emtricitabine et le ténofovir chez l'homme (19-21). Les demi-vies plasmatiques sont également longues de 10h pour l'emtricitabine et de 17h pour le ténofovir avec une excellente diffusion de ces molécules dans tous les compartiments. Par ailleurs, le pic de concentration plasmatique est obtenu 1 à 3h après l'administration d'un comprimé, avec de façon vraisemblable un pic de concentration intracellulaire concomitant. Les premières données des études pharmacocinétiques dans les essais de PrEP intermittente confirment également la rapide diffusion de ces molécules et leurs dérivés phosphorylés au niveau des tissus en particulier rectal et vaginal, en faisant des molécules attractives pour cette stratégie de PrEP. Cependant, en l'absence de corrélation claire entre des concentrations intracellulaires de ces molécules et leur efficacité à prévenir la contamination par le VIH, il persiste une zone d'incertitude sur le meilleur schéma à envisager. De plus, le schéma proposé doit être suffisamment simple et pratique pour qu'il puisse être adopté et appliqué par le plus grand nombre de sujets.

Nous avons donc choisi dans cet essai pour les sujets dont l'exposition au risque d'infection par le VIH serait intermittente, un schéma de prophylaxie pragmatique, simple à suivre.

Il paraît nécessaire de démarrer la prophylaxie avant l'exposition au risque, de la poursuivre tant que le sujet est exposé, et de prendre une dernière prise après le dernier rapport sexuel.

Nous avons considéré que dans cet essai, les sujets n'auraient besoin de prophylaxie qu'en fonction de leur activité sexuelle.

Des études épidémiologiques récentes réalisées en Thaïlande chez des homosexuels masculins apportent d'ailleurs des éléments permettant de justifier l'évaluation de telles stratégies de traitement « à la demande ». En effet, dans cette population d'homosexuels masculins, l'activité sexuelle était concentrée sur 1 ou 2 jours par semaine (70%) le plus souvent le samedi et le dimanche. Dans plus de 70 % des cas, cette activité sexuelle était également planifiée ce qui permet de valider l'utilisation d'un traitement pré-exposition administré quelques heures avant le rapport sexuel (33,34).

Des données similaires sont disponibles en France à partir de l'enquête menée par AIDES en 2009 auprès d'un échantillon de 462 personnes séronégatives. Plus de la moitié des personnes planifiaient plusieurs heures à l'avance leurs rapports sexuels, qui étaient le plus souvent les samedis et dimanches. De même plus de 40% des personnes interrogées étaient intéressées par une participation à une telle étude.

Une fois prises en compte toutes ces considérations, nous proposons le schéma suivant de PrEP « à la demande » :

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant ce rapport)

- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés), avec si possible un repas ou une collation, pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,

- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo, environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

**Ces deux dernières prises d'un comprimé de Truvada après les rapports sexuels sont capitales et leur importance sera rappelée aux participants.**

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au moins 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut-être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir et le dimanche soir, et un dernier comprimé le lundi soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu.

En ce qui concerne les périodes d'activité sexuelle suivantes, le schéma sera repris et une double dose devra être prise avant le premier rapport sexuel, sauf si la dernière prise de Truvada® date de **moins d'une semaine**, auquel cas une simple dose sera suffisante.

Cette dose de charge est justifiée par les résultats obtenus chez l'animal. Il s'agit d'une stratégie habituelle en pathologie infectieuse, lorsque l'on veut atteindre plus rapidement des concentrations efficaces d'un médicament. Ceci a été vérifié avec le FTC (20). Une étude pilote réalisée par Gilead (Etude 901) avait évalué une double dose de ténofovir dans un essai de phase II d'escalade de dose chez 8 sujets qui ont reçu chacun 27 jours de TDF à la dose de 600 mg/j avec une bonne tolérance (35). Une double dose de Truvada® a aussi été utilisée dans l'essai ANRS TEmAA de prophylaxie de la transmission materno-fœtale du VIH avec une bonne tolérance après une administration unique (36), ainsi que dans un autre essai clinique (Tenoplus) où 10 sujets en échec ont reçu pendant 4 semaines une double dose de TDF avec une tolérance correcte, un sujet ayant malgré tout développé un syndrome de Fanconi après deux semaines de traitement mais 4 patients avec une bonne réponse virologique à 4 semaines ont poursuivi le traitement à double dose avec une bonne tolérance pendant 24 semaines au total (37).

Une **surveillance attentive de la tolérance** devra donc être réalisée au cours de cet essai, et les sujets volontaires seront bien sûr informés des données disponibles dans cet essai et en dehors de l'essai, en particulier si des informations nouvelles quant à la sécurité de la stratégie étaient disponibles. Le comité indépendant de l'essai veillera tout particulièrement à la sécurité des participants.

#### Justification du placebo

Il s'agit d'un point essentiel de discussion du projet.

En effet le protocole actuel repose sur la preuve du concept de l'efficacité **de la PrEP continue par le Truvada®** fournie par l'essai iPrEx, mais considère que ce résultat ne conduira pas à la mise à disposition du Truvada® en prophylaxie tant que d'autres schémas de prophylaxie plus efficaces n'auront pas été validés, et en particulier des schémas de PrEP intermittents. Par ailleurs les résultats d'iPrEx sont peu extrapolables à une population européenne/canadienne bien informée et qui a en particulier un accès facile aux traitements post-exposition.

En effet, l'efficacité du Truvada® donné tous les jours dans l'essai iPrEx s'est révélée inférieure aux prévisions des investigateurs (démontrer au moins 30% d'efficacité) puisque l'efficacité observée n'était que de 44% avec un intervalle de confiance allant de 15 à 63% d'efficacité. Par ailleurs l'efficacité de la stratégie variait fortement avec l'observance alors qu'un traitement continu journalier expose à un risque élevé de mauvaise observance. Ce défaut d'observance d'une stratégie de prophylaxie continue peut d'ailleurs peut-être expliquer les résultats négatifs de l'essai Fem-PrEP. Les schémas intermittents sont donc particulièrement intéressants à évaluer et l'essai que nous proposons est le seul à évaluer un schéma de prophylaxie intermittente **avec un objectif d'efficacité** au sein d'une population d'homosexuels masculins.

Nous pensons que la meilleure façon d'évaluer un schéma de PrEP « à la demande » reste celui d'un **essai randomisé contre placebo**, et cela pour trois raisons principales.

- 1- L'efficacité de la stratégie de prévention par le Truvada® en continu est au mieux modeste (15-63% dans iPrEx) et ne peut constituer aujourd'hui une stratégie de référence, en particulier dans un contexte européen et canadien bien différent du contexte Sud Américain où l'essai iPrEx a été réalisé (très jeunes homosexuels, forte proportion de sexe tarifé, peu d'utilisation des traitements post-exposition). Cette prudence quant à l'efficacité de cette stratégie est justifiée par les résultats négatifs de l'essai Fem-Prep, même si ceux-ci ont été obtenus dans un autre contexte et chez des femmes.

- 2- Un essai contre placebo permet de maintenir l'aveugle sur le traitement et justifie une attention particulière des participants vis-à-vis des stratégies de réduction des risques. En conséquence, il est vraisemblable que comme dans les autres essais menés contre placebo, une diminution des comportements à risque soit observée dans notre essai. Le risque de désinhibition des comportements paraît élevé dans un essai en ouvert.
- 3- Dans un essai de non-infériorité comparant un traitement continu à un traitement intermittent, il faudrait inclure plus de 20.000 participants, sans garantie toutefois de démontrer l'efficacité de la prophylaxie intermittente même en cas de non-infériorité établie avec l'administration continue. En effet, le risque que les participants du groupe continu prennent leur traitement de manière intermittente ne saurait être négligé et pourrait aboutir à des modalités d'administration dans les deux groupes suffisamment proches pour que la non-infériorité soit établie quel que soit le niveau de protection, y compris nul, conféré par le traitement.

Par ailleurs, il paraît difficilement envisageable aujourd'hui d'utiliser sur le long terme une PrEP continue en raison des problèmes d'observance, de tolérance et de coût qu'elle générerait.

Il nous paraît important d'évaluer d'autres schémas de PrEP que celui d'un traitement continu, et plus particulièrement celui d'une PrEP intermittente car c'est vraisemblablement de cette manière que la PrEP sera prise par les sujets. De plus, pour les sujets n'ayant que des rapports sexuels concentrés sur certains jours de la semaine, il ne paraît pas logique de leur administrer un traitement continu.

Par ailleurs, dans la mesure où la PrEP n'est pas actuellement disponible, il semble éthiquement acceptable de proposer un essai contre placebo en informant précisément les volontaires des risques et bénéfices potentiels de leur participation à l'essai, et en leur rappelant les modes de prévention déjà éprouvés (préservatif, modification des comportements sexuels, traitements post-exposition). Le comité indépendant de l'essai jouera un rôle crucial, afin de réévaluer périodiquement en cours d'essai la pertinence de la poursuite du protocole à partir des données de l'essai et des autres études.

L'utilisation d'un placebo est également importante pour d'autres raisons. Premièrement, les participants et les investigateurs seront en aveugle, ce qui est important pour diminuer les biais en cours d'essai. En effet, sans placebo il y a risque de modifications des comportements à risque selon le groupe de traitement, introduisant des biais rendant impossible l'interprétation des résultats, un essai en double insu étant essentiel pour une évaluation objective. Deuxièmement, l'utilisation d'un placebo aidera les participants à comprendre que, l'efficacité prophylactique du Truvada® dans l'infection VIH n'étant pas de toute façon absolue, ils doivent continuer à se protéger afin de ne pas être contaminés (il pourrait y avoir un risque par exemple dans un essai en ouvert que les sujets sous prophylaxie, se croyant protégés aient des conduites de désinhibition). Ils se trouveront ainsi exactement dans la même position que les participants des essais de vaccin préventif du VIH. Enfin, ce type d'essai contre placebo permettra de mieux évaluer la tolérance de cette stratégie puisque la notification des effets indésirables associés au traitement sera faite sans connaître le groupe de traitement. Compte tenu du schéma de traitement proposé, il est essentiel de s'assurer de la tolérance de la stratégie, et la comparaison à un placebo permet de s'affranchir par exemple des biais de déclaration des effets indésirables par le médecin ou le sujet en fonction de la connaissance du bras de traitement.

Enfin, si une cohorte observationnelle d'une PrEP intermittente était proposée, les résultats seraient difficiles à interpréter car ils ne pourraient permettre de conclure à l'efficacité de cette stratégie. Or il paraît essentiel de continuer à évaluer ces stratégies de PrEP pour déterminer celles qui seront les plus efficaces et confirmer les résultats des premières études. En effet, rappelons que l'objectif de ces études est de réduire l'incidence des nouvelles contaminations par le VIH dans ce groupe à haut risque qu'est celui des homosexuels masculins en France et au Québec.

Ainsi, le schéma proposé contre placebo, même s'il n'est pas idéal, semble la façon la plus appropriée d'évaluer une stratégie de prévention partielle comme la PrEP intermittente, afin d'obtenir des résultats clairs et non biaisés.

Il restera à démontrer que dans ces conditions l'essai reste suffisamment attractif, et que des volontaires pourront être recrutés en nombre suffisant. C'est pour cette raison que l'essai est planifié avec une première phase de faisabilité afin de voir s'il est effectivement possible de recruter 300 volontaires.

### **Counseling et autres composants de l'intervention préventive**

Le traitement préventif est inclus dans une intervention comportant les interventions préventives standards, avec une composante communautaire et une composante individuelle ; la première comporte de l'information, des actes de dépistage et des soins, counseling standardisé à chaque visite et la deuxième des entretiens motivationnels. Les méthodes d'évaluation de l'essai s'attacheront à identifier les effets propres de ces composantes.

### **Questions de recherche socio-comportementales**

L'éventuelle mise à disposition dans le futur d'un traitement préventif à la demande n'est pas sans soulever de nombreuses questions socio-comportementales. Il est important de souligner que le cadre du protocole fait que les sujets ne sauront pas s'ils prennent ou non un traitement efficace et la question leur sera régulièrement posée au cours de l'essai. Les réponses aux questions et aux hypothèses de recherche ci-dessous seront donc limitées, avec une validité applicable uniquement à des sujets participants à des essais de prévention. Cependant, les données seront non seulement utiles pour interpréter les résultats principaux de l'essai mais aussi, si l'hypothèse d'efficacité est démontrée, pour la mise en place d'une future cohorte observationnelle de sujets prenant la PrEP dans la vie quotidienne.

La première question est celle de la compensation des comportements à risque, entraînant d'un point de vue populationnel un moindre bénéfice de santé publique malgré la protection partielle apportée au niveau individuel. Dans la littérature, la compensation du risque a essentiellement été envisagée par la désinhibition des comportements, mesurée par le moindre recours au préservatif. Les analyses d'essais PrEP déjà réalisés sur des femmes exposées au VIH ou chez les homosexuels n'ont pas montré d'effet d'augmentation des conduites à risque mais il s'agissait d'études conduites contre placebo (9,11,13). En utilisant comme indicateur de compensation du risque le taux d'utilisation systématique du préservatif, les essais antérieurs de PrEP n'ont pas cependant démontré d'impact négatif de l'essai sur ce marqueur. Toutefois, la compensation doit s'envisager sur d'autres dimensions que la seule utilisation systématique du préservatif, notamment pour les personnes susceptibles d'entrer dans cet essai qui à priori risquent d'avoir plus de difficultés à observer la norme préventive. La compensation pourrait s'exprimer par la modification des réseaux sexuels, par un plus grand nombre de partenaires, ou par une plus grande diversité de styles de partenaires, ainsi que par un changement des pratiques : l'adoption de pratiques plus risquées ou l'abandon des stratégies partielles de réduction des risques.

La deuxième question est celle de l'observance au traitement, en particulier du schéma horaire par rapport aux prises de risque. Les difficultés pourraient être de plusieurs ordres et elles recouperaient celles rencontrées par les personnes vivant avec le VIH:

- Les oublis : notamment en cas de difficulté à anticiper le risque, ou oubli de la prise après l'exposition
- Les erreurs de respect des schémas indiqués, en particulier par rapport aux horaires, et en cas d'exposition répétées dans une période de temps courte
- Les erreurs de posologie (sous dosage ou surdosage)

La troisième question qui est posée par la mise à disposition d'un traitement préventif est celle de la réappropriation du traitement en pratique en fonction de la perception des risques du sujet. Il est possible que les sujets sélectionnent le recours à un traitement « à la demande » et ne l'utilisent pas systématiquement avant toute exposition. Cette question est différente de celle de l'observance classique à un traitement. Il s'agit de déterminer si en fonction de la perception du risque potentiel et du contexte des relations sexuelles, les sujets décident d'utiliser le traitement, en addition ou en substitution du préservatif. En d'autres termes, le contexte des prises de risque, les préférences des pratiques sexuelles, pourraient représenter des facteurs qui influencent certains sujets à choisir d'utiliser ou non le traitement, de le réserver à certains partenaires ou pour certaines pratiques.

Enfin, la quatrième question posée est celle du rôle des entretiens motivationnels. Indépendamment du counseling standard qui fera partie systématiquement de l'essai, un counseling approfondi, avec une approche motivationnelle sera proposé, mais sera-t-il utilisé en pratique ? Les sujets qui ont recours à ce counseling ont-ils des caractéristiques différentes en termes d'exposition au risque ? Le recours au counseling est-il associé à un plus grand renforcement d'utilisation du préservatif, à une meilleure observance, à un meilleur recours au traitement ?

Pour répondre à ces questions, le volet socio-comportemental comportera un volet quantitatif à l'aide d'auto-questionnaires et un volet qualitatif qui portera sur un sous-groupe de volontaires, il comprendra des entretiens menés auprès de 30 sujets pour appréhender leur vécu au cours de l'intervention.

#### **Rapport coût-efficacité des différentes stratégies de prévention étudiées**

L'estimation des coûts et le cas échéant analyse coût-efficacité des stratégies de PrEP (y compris du coût de la surveillance nécessaire pour la tolérance de la PrEP) et du counseling sera réalisée dans cet essai par une équipe spécialisée qui prendra en compte les coûts de ces stratégies de prévention et ceux de l'infection par le VIH (coût des traitements, du suivi biologique et médical, des hospitalisations, des arrêts de travail) et des autres IST.

Cette analyse des coûts sera essentielle pour valider ce type de stratégie préventive, et permettre des recommandations officielles.

## **2. ANCRAGE COMMUNAUTAIRE**

Dès le printemps 2009, un premier ancrage communautaire s'est organisé autour du groupe inter associatif TRT-5, qui est associé à la recherche clinique de l'ANRS depuis 1993, et de l'organisation canadienne COCQ-Sida. L'association AIDES est également un partenaire central du projet, puisqu'elle participe à l'élaboration du protocole depuis son début, et sera un acteur central pour sensibiliser la communauté gay à ce projet, participer au recrutement des volontaires par les actions de prévention déjà menées par cette association dans les bars et clubs gays, et assurer l'accompagnement des participants à l'essai.

Dans le cadre de son investissement au sein du groupe d'élaboration de l'essai, TRT-5 a constitué un « groupe ad hoc PrEP »<sup>1</sup>, dans l'objectif d'inclure des acteurs de la prévention auprès des gays dans son travail et d'organiser un recueil des avis et des positionnements des premiers concernés par l'essai ANRS IPERGAY. Ce travail a abouti à la mise en place d'une consultation communautaire sur l'essai, dans le but d'informer sur le projet, de permettre l'appropriation des enjeux, de faire émerger une parole collective, enfin de recueillir les avis de personnes directement concernées et ceux d'organisations de lutte contre le VIH/sida et gays/LGBT<sup>2</sup>. L'objectif était de transmettre ces avis au groupe d'élaboration de l'essai et à l'ANRS et d'en fournir une restitution

<sup>1</sup> TRT-5, Act Up-Paris, Action Santé Alternative, Coalition internationale Plus, Keep Smiling, Sidaction, Sida Info Service, SNEG

<sup>2</sup> Lesbiennes, gays, bi-e-s, trans.

publique. La démarche, financée par l'ANRS, a consisté dans la mise en place d'une quinzaine d'espace d'échanges, physique et via internet, autour de la PrEP orale chez les HSH. Un document de synthèse a été produit<sup>3</sup>, qui recommandait notamment la mise en place d'un comité associatif issu des communautés gays pour accompagner l'essai ANRS IPERGAY.

### **Comité associatif et communautaire**

A la suite de cette consultation communautaire, l'ANRS a mis en place un comité associatif issu des communautés VIH/sida et LGBT, dans le but d'accompagner le travail sur l'essai ANRS IPERGAY, dans la phase de finalisation du protocole, puis lors du déroulement de l'essai.

La constitution de ce groupe vise à mieux prendre en compte au mieux les besoins et les attentes de la communauté et à enrichir la mise en place de l'essai de l'expérience de ces représentants communautaires afin d'améliorer sa faisabilité.

### **Rôles et missions du Comité :**

Le comité associatif et communautaire a pour missions de :

- être régulièrement informé de l'avancement du projet et d'être force de proposition auprès du comité scientifique afin de faire que l'essai ANRS IPERGAY soit au plus près des réalités des HSH ;
- émettre un regard critique sur l'essai, son déroulement et sa mise en œuvre (schéma de l'essai, communication envisagée, information sur l'essai, recrutement, accompagnement des participants à l'essai, information et consentement, sécurité des participants, préparation de l'après-essai) ;
- faire part des difficultés de terrain telles que rapportées par les organisations locales et par les personnes concernées ;
- être ressources pour les participants à l'essai en demande.

Ce comité rend des avis, des propositions, de manière éclairée et indépendante à la mise en place de l'essai. Un espace de libre publication lui est dédié au sein du site internet de l'essai.

### **Composition du comité / Membres :**

Le Comité est composé d'associations, qui y délèguent des représentant-e-s.

Les associations *directement parties prenantes* de l'essai (au sein de son Comité Scientifique et de ses groupes de travail ou dans le recrutement actif de participants ou dans leur accompagnement), ne peuvent faire partie du comité. Il s'agit de prévenir le risque de conflit d'intérêts, qui pourrait être préjudiciable à la défense des intérêts des participants.

Ce Comité est initialement composé des associations et groupes d'associations suivantes : Act Up-Paris, Action Santé Alternative, ALS, AMG, Boucle Rouge, Dialogai, Fédération LGBT, Flamands Roses, Forum Gay et Lesbien de Lyon, Groupe interassociatif TRT-5, HM2F, Inter-LGBT, J'En Suis, J'Y Reste-Centre LGBTIF de Lille, Keep Smiling, LGP Lyon, LGP Marseille, Rimbaud, SNEG, Warning.

Le Comité associatif de l'essai ANRS IPERGAY pourra être rejoint par d'autres associations qui en exprimeraient le vœu auprès de l'investigateur coordonnateur ou du Directeur de l'ANRS.

### **Fonctionnement du comité :**

Le mode de décision au sein du Comité est basé sur la recherche de consensus entre ses membres. La prise de décision par vote devrait être la solution de dernier recours.

Chaque association représentée au Comité peut désigner deux personnes (un titulaire et un suppléant). Une personne physique ne peut représenter plus de deux organisations au sein du Comité.

<sup>3</sup> <http://www.trt-5.org/article328.html>



Les représentants des associations membres doivent s'assurer de pouvoir porter au sein du Comité les positions de leurs organisations de façon à ce que les discussions et décisions de celui-ci soient marquées par la fluidité et la réactivité. Cependant, chaque membre peut demander à faire un recours pour avis de son organisation en fonction de la prise de position à adopter en s'engageant à un délai de réponse rapide et validé par le comité associatif au cas par cas.

### **3. OBJECTIFS**

#### **3.1. OBJECTIF PRINCIPAL**

Evaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » versus placebo au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes exposée au risque d'infection par le VIH.

#### **3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES**

- **Evaluer l'évolution des comportements sexuels et les éventuels comportements à risque en cours de participation à l'essai.**
- **Etudier l'incidence du VIH selon les comportements sexuels.**
- **Etudier les facteurs associés aux modifications de comportements à risque pendant l'essai.**
- **Evaluer les comportements sexuels et l'incidence du VIH selon que les participants pensent recevoir le produit actif ou son placebo.**
- **Evaluer l'évolution des comportements sexuels et le risque de contamination par le VIH au cours de l'essai selon que les participants reçoivent ou non un counseling approfondi.**
- **Evaluer l'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant**, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- **Evaluer la tolérance du traitement**, avec en particulier :
  - . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques.
  - . L'évaluation de la toxicité rénale
- **Evaluer l'observance du traitement**, à l'aide de plusieurs méthodes :
  - . Les auto-questionnaires,
  - . Le décompte des unités de traitement,
  - . Les dosages d'antirétroviraux dans le plasma et les cheveux (38,39),
- **Evaluer l'effet prophylactique du traitement sur la contamination par le VHB**
- **Evaluer l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles**
  - . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV
- **Evaluer les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés**

- . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
- . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
- . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

### 3.3. OBJECTIFS DES ETUDES ANCILLAIRES

- Etudier **la pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau du plasma, du sang total, des PBMC, de la salive et du tissu rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 12 volontaires).**

Cette étude vise à mesurer les concentrations de TDF et FTC dans les biopsies rectales à différents temps après la prise d'un comprimé de Truvada<sup>®</sup>, à les comparer aux taux dans le plasma, le sang total, les PBMC, et dans la salive.

- Etudier **l'infektivité des cellules rectales ex vivo par le VIH.**
- Etudier **la cytologie anale** chez 200 participants et étudier la relation avec l'infection HPV.
- Etudier les **concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des participants infectés par le VIH** (à la visite la plus proche de l'infection par le VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
- Estimer **les coûts et le cas échéant le rapport coût-efficacité** des différentes stratégies de prévention étudiées.
- Explorer par une étude qualitative, **les motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
- Etudier les **variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH.**
- Evaluer **le rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH** (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) **et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux.**
- Identifier **des signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés.

## 4. METHODOLOGIE

### 4.1. PLAN EXPERIMENTAL

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, randomisé, en double insu, comparatif versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique « à la demande », chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes à haut risque d'infection par le VIH.

L'essai portera sur 2 groupes parallèles recevant « à la demande »

- soit un traitement de Truvada<sup>®</sup>

- soit un traitement de placebo de Truvada®

associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHA et VHB, traitement post-exposition de l'infection par le VIH)

La posologie du Truvada® ou du placebo de Truvada® est la suivante:

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés), avec si possible un repas ou une collation, pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo, environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

Après signature du consentement éclairé puis vérification des critères d'admissibilité, les sujets sont inclus dans l'essai.

Afin de détecter rapidement les infections par le VIH, **des tests sérologiques combinés de dernière génération (antigène et anticorps) seront réalisés à chaque visite**. Cela évitera le recours aux tests rapides dont la fiabilité n'est pas bonne en cas de primo-infection, ou d'infection récente (40). Les visites ont été programmées tous les deux mois à partir du deuxième mois, pour éviter aux sujets des visites trop fréquentes à l'hôpital, ce qui pourrait les démotiver. Ce délai semble aussi acceptable pour limiter le risque de sélection de résistance entre deux visites, en cas de contamination cliniquement inapparente (les primo-infections symptomatiques devraient être détectées). Les tests sérologiques systématiques devraient être suffisants pour détecter les primo-infections, mais en cas de doute la PCR sera faite en temps réel sur le prélèvement de la biothèque.

La durée de participation de chaque sujet dans l'essai sera variable. ~~Selon les hypothèses d'incidence de l'infection VIH retenues dans l'essai,~~ Le suivi des sujets pourrait être d'1 à 3-5 ans au total. Tous les participants seront suivis jusqu'à ce que le nombre prévu d'événements soit atteint, ~~sans excéder 4 ans~~ (cf. chapitre Analyses statistiques). Les visites de suivi auront lieu 1 mois après la visite de démarrage de la stratégie, puis à 2 mois, et tous les 2 mois jusqu'à la fin de l'essai.

Une analyse intermédiaire unique est programmée lorsque sera atteinte la moitié des événements requis pour l'analyse finale, soit n = 32 contaminations par le VIH.

Les sujets recevront une information sur les symptômes de primo-infection qui justifieraient une visite immédiate.

Il sera également possible de réaliser un test sérologique de dépistage de l'infection VIH chaque fois que le patient ou le médecin en ressentira le besoin.

### Mise en œuvre de l'essai

Pour des raisons pragmatiques et budgétaires, l'essai se déroulera en **2 phases** afin de s'assurer de la faisabilité générale de l'essai :

- une première phase (phase initiale) dans laquelle il est prévu d'inclure environ au minimum 300 volontaires séronégatifs pour le VIH sur une période de 36 mois maximum,
- puis une deuxième phase (phase d'extension) au cours de laquelle 1600 volontaires supplémentaires seront inclus pour atteindre les 1900 sujets nécessaires.

La première phase de l'essai permettra de s'assurer de la possibilité du recrutement dans le contexte des PrEP, et de valider les outils mis en place dans l'essai pour l'inclusion et le suivi des volontaires.

*En cas de recrutement satisfaisant et d'une bonne compliance des participants à l'essai, d'autres centres seront progressivement ouverts. Le succès de cette première phase permettra également de refaire un point sur le financement de l'essai et de solliciter d'autres contributions.*

Mis en forme : Police :Italique

*Il est aussi vraisemblable que d'autres pays seront impliqués dans l'essai afin d'atteindre plus rapidement le recrutement prévu. Une extension Européenne de l'essai est tout à fait possible, certains pays (Suisse, Belgique) ayant déjà manifesté un intérêt pour le projet.*

Le déroulement de la première phase ayant été jugé satisfaisant, l'essai est passé en phase d'extension en juillet 2014.

Mis en forme : Police :Italique

## 4.2. RANDOMISATION

### 4.2.1 Listes de randomisation

Les listes de randomisation seront établies par le statisticien de l'essai conformément aux procédures opératoires standard du SC10-US019 de l'Inserm garantissant leur confidentialité.

Les participants seront randomisés dans l'un des 2 groupes : Truvada® ou placebo de Truvada® selon un rapport 1/1. La randomisation sera stratifiée sur le pays.

Ces listes confidentielles seront transmises à la société prestataire de service chargée de l'étiquetage des traitements de l'essai.

### 4.2.2 Organisation pratique

La randomisation aura lieu avant la visite d'inclusion (J0), le plus proche possible de J0 en s'assurant que le délai entre ces 2 dates est suffisant pour garantir l'approvisionnement du traitement du participant pour la visite d'inclusion (J0).

La randomisation sera réalisée de façon centralisée au moyen d'un système informatisé assurant un enregistrement complet des opérations.

Les critères d'admissibilité seront contrôlés au moyen d'un programme informatisé adapté aux critères définis dans le protocole.

Après validation des critères d'admissibilité, un numéro de traitement sera attribué dans l'ordre chronologique d'inclusion et selon la strate de randomisation.

Le résultat de la randomisation, accompagné de l'échéancier des visites du sujet, est envoyé par email à la pharmacie du centre clinique.

En cas de non respect de certains critères d'admissibilité, l'investigateur pourra proposer au sujet de renouveler, une fois seulement, la consultation de pré-inclusion sous réserve de l'autorisation expresse de l'investigateur coordonnateur et du chef de projet de l'essai et vérification du maintien du consentement par le sujet (l'information devra être au moins indiquée dans son dossier médical par l'investigateur). Dans ce cas, l'identification du sujet (numéro chronologique d'entrée dans l'essai et code alphanumérique aléatoire de 4 lettres) attribuée initialement à la première consultation S-4 sera conservée à la deuxième pré-inclusion.

Une dérogation au respect des critères d'admissibilité peut être exceptionnellement envisagée.

Toute demande de dérogation soumise par l'investigateur sera analysée et discutée par un comité d'évaluation composé (à minima) du chef de projet, du méthodologiste et de l'investigateur

coordonnateur selon les modalités définies dans la procédure opératoire standard du SC10-US019 concernant le traitement de ces demandes. L'inclusion du sujet ne sera possible qu'après avis favorable express de ce comité. Les demandes de dérogation seront présentées au conseil scientifique. Au-delà de deux dérogations accordées pour le même motif, un amendement aux critères d'admissibilité devra être discuté par le conseil scientifique.

#### 4.3. ECHEANCIER DE L'ESSAI

- Phase initiale :

Début de la phase initiale : fin janvier 2012

Nombre prévu d'inclusions dans la phase initiale : 300 participants

~~Durée des inclusions : 36 mois (jusqu'à fin janvier 2015)~~

Durée prévue de suivi par participant : au minimum 1 an

Date de fin ~~prévisionnelle~~ de la phase initiale : ~~juillet 2014~~ fin janvier 2016

- Phase d'extension

~~L'essai est passé en phase d'extension en juillet 2014 et s'étend à d'autres centres européens.~~

~~En cas de succès de la phase initiale, l'essai passera en phase d'extension.~~

~~Nombre total prévu d'inclusions dans la phase d'extension : 1900 participants~~

Durée ~~prévu de suivi par participant -de participation par volontaire~~: la durée de participation des sujets sera variable, au minimum d'un an. Le suivi dans l'essai débutera 4 semaines avant l'inclusion par la visite de pré-inclusion, et le suivi sous traitement continuera jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint,  ~~sans toutefois excéder 4 ans.~~

~~Selon les hypothèses d'incidence de l'infection VIH retenues dans l'essai, la durée de suivi des volontaires pourrait être comprise entre 1 et 3-5 ans au total dans la phase définitive.~~

~~Date de fin prévisionnelle de l'essai : 2<sup>ème</sup> semestre 2017~~

Mis en forme : Expositant

Les sujets devenus séropositifs pour le VIH au cours de l'essai seront pris en charge pour leur infection par le VIH dans un service spécialisé. Ils seront revus dans le cadre de l'essai 6 mois (V2) et 12 mois (V3) après la première visite suivant le diagnostic d'infection par le VIH (V1). Un nouvel échéancier leur sera transmis.

## 5. POPULATION DE L'ESSAI

### 5.1 CRITERES D'INCLUSION

- Age  $\geq 18$  ans
- Homme (ou personne transgenre) ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Non infecté par le VIH-1, ni le VIH-2
- Risque élevé de contamination par le VIH : rapports sexuels anaux avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif
- Fonction rénale satisfaisante avec une clairance de plus de 60 mL/min (formule de Cockroft)
- ALAT  $< 2,5N$
- Polynucléaires neutrophiles  $\geq 1\ 000/mm^3$ , hémoglobine  $\geq 10$  g/dL, plaquettes  $\geq 150\ 000/mm^3$

- Antigène HBs négatif et sérologie VHC négative (ou PCR VHC négative si sérologie positive)
- Acceptant d'être contacté personnellement, si possible par téléphone (appel, SMS) ou par e-mail
- Acceptant les contraintes imposées par l'essai (visites tous les 2 mois)
- Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de Sécurité Sociale).
- Signature du consentement éclairé.

## 5.2 CRITERES DE NON INCLUSION

- Sujet en relation stable et exclusive avec une personne
- Utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels
- Déplacement prévu à l'étranger de plus de 3 mois consécutifs ou déménagement prévu dans une ville où l'essai n'est pas mis en place.
- Présence d'une glycosurie ou protéinurie significative > 1 + sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Présence d'une hématurie ou leucocyturie significative > 2 + sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Antécédents de maladie rénale chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie
- Antécédent de fracture osseuse pathologique non liée à un traumatisme
- Traitement par l'Interféron, Interleukine, ~~corticoïdes~~ ou antirétroviraux
- Traitement qui pourrait inhiber ou entrer en compétition avec l'élimination par sécrétion tubulaire des antirétroviraux
- Traitement en cours d'investigation
- Toxicomanie intraveineuse
- Sujet recevant ou allant recevoir un traitement potentiellement néphrotoxique (anti-inflammatoire par voie systémique, au long cours)
- Maladie gastro-intestinale (ou nausées ou vomissements chroniques) gênant l'absorption des traitements
- Antigène HBs positif
- Sérologie VHC positive avec PCR HCV positive
- Maladie mettant en danger le pronostic vital (lymphome) ou autre maladie grave (cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, diabète instable) qui nécessiterait un traitement qui pourrait gêner l'adhérence au traitement
- Sujet potentiellement non compliant.
- [Sujet sous curatelle ou tutelle](#)

## 5.3 RECRUTEMENT DES SUJETS

La stratégie de recrutement inclura plusieurs composants et sera pilotée par un groupe ad hoc de l'essai sous la responsabilité de [Daniela ROJASojas Castro](#) ~~Jean-Marie Le Gall~~ (association AIDES).

Les associations de lutte contre le SIDA (AIDES, SIDA Info Services...) et les associations gays seront sollicitées pour favoriser la participation des sujets à cet essai.

Les premiers éléments d'information sur l'essai seront donnés à l'occasion des interventions préventives menées par les associations dans les lieux de sociabilité gay et les lieux de rencontres sexuels.

Les médias gays et spécialement internet seront largement utilisés avec un site web dédié à l'essai. Un appel à volontaires sera relayé par l'ANRS, dans la presse gay et grand-public, sur les sites de rencontres sur Internet, et dans les clubs.

La communication de l'essai est sous la responsabilité de l'Inserm-ANRS, promoteur de l'essai.

**Une stratégie de communication pour l'essai** est mise en place avec constitution d'un groupe dédié sous la responsabilité de Marie-Christine Simon (ANRS).

La communication avant, pendant et après l'essai ANRS IPERGAY doit répondre à différents objectifs :

1. Informer la population des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et la communauté gay des buts poursuivis et des résultats attendus par l'essai, du comment et par qui il est conçu ainsi que de l'existence des autres essais déjà réalisés ou en cours,
2. Favoriser le recrutement et le maintien dans l'essai des volontaires en offrant un espace d'information, de questionnement et d'échange entre les participants et avec l'équipe mobilisée sur cet essai,
3. Donner une visibilité à cet essai vis à vis de la population générale, des institutions, des autres chercheurs et des organisations communautaires.

Le groupe de travail a pour tâche de rédiger un cahier des charges de la communication de l'essai qui dans les grandes lignes doit prévoir :

- une communication à destination de la population générale à visée informative mais qui permet aussi de toucher des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes qui ne fréquentent pas le milieu identitaire gay. L'expérience acquise sur d'autres études comme ANRS COM'TEST laisse aussi penser que ce type de communication assoit la légitimité du projet aux yeux du public visé.
- une communication ciblée dans et avec la communauté gay à la fois pour informer, recruter et maintenir l'attention sur l'essai sur toute sa durée. Cette communication sera pensée pour être renouvelée régulièrement (tous les six mois) car les visuels et les messages s'usent très rapidement dans un milieu saturé par les informations commerciales ou associatives.
- la conception et l'animation d'un site internet dédié à l'essai et comprenant deux secteurs : un secteur informatif sur l'essai auquel tous les outils de communication feront référence et un secteur dédié aux participants à l'essai.
- une communication à destination des CIDDIST, CDAG et médecins gays.

La conception et le plan de diffusion des outils de communications (messages, supports de communication [Flyers, Affiche, Publi-rédactionnel, bannières et bandeaux internet, etc..]) seront confiés à une agence de communication spécialisée sur la base du cahier des charges établi (appel d'offre) et soumis pour validation à l'ANRS.

## **6. TRAITEMENTS DE L'ESSAI**

### **6.1 SCHEMA DE TRAITEMENT**

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant ce rapport)

- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés) avec un repas ou une collation si possible pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo, environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

**Ces deux dernières prises après les rapports sexuels sont capitales pour une protection maximale et leur importance sera rappelée aux participants.**

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut-être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir et le dimanche soir, et un dernier comprimé le lundi soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu.

En ce qui concerne les périodes d'activité sexuelle suivantes, le schéma sera repris et une double dose devra être prise avant le premier rapport sexuel, **sauf si la dernière prise de Truvada® date de moins d'une semaine**, auquel cas une simple dose sera suffisante.

Le traitement sera pris de préférence avec un repas ou juste après.

Si le sujet reçoit un traitement post-exposition par une trithérapie, le traitement de l'essai sera interrompu pendant cette période et repris une fois le traitement post-exposition terminé. Compte tenu du traitement potentiellement reçu dans la PrEP, et pour ne pas lever l'aveugle, les sujets qui auront besoin d'un traitement post-exposition recevront une association de Combivir® et de Kaletra® pendant 28 jours sauf avis contraire du médecin qui les prendra en charge. Les sujets présenteront une carte informant le médecin qui les prendra en charge qu'ils participent à un essai de PrEP avec le Truvada®.

En cas de survenue d'une hépatite C, le traitement de l'essai sera interrompu pendant

- l'épisode aigu de l'hépatite C
- la durée du traitement de l'hépatite C.

## 6.2 TRAITEMENT DE L'ESSAI

### 6.2.1 Forme pharmaceutique, composition, conditions de conservation

Les comprimés de placebo et de Truvada® à face lisse seront fabriqués à Patheon-Canada.

Le Truvada® se présente sous forme de comprimé pelliculé contenant 245 mg de ténofovir disoproxyl et 200 mg d'emtricitabine. Le principal excipient est le lactose monohydraté (80 mg).

Le comprimé du placebo d'emtricitabine / ténofovir DF sera bleu, pelliculé, en forme de capsule, gravé «GILEAD» sur une face et lisse de l'autre. Chaque comprimé contiendra du benzoate de dénatonium, lactose, amidon pré gélatinisé, du croscarmellose sodique, du stéarate de magnésium, et bleu Opadry II Y-30-10701.

Les comprimés sont à conserver dans le flacon pour protéger de l'humidité. Des piluliers seront fournis aux participants afin de leur permettre de conserver le traitement si besoin dans leur poche.

### 6.2.2 Document de référence

Le document de référence pour cet essai est le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la monographie du Truvada.



## 6.3 CIRCUIT DES TRAITEMENTS DE L'ESSAI

### 6.3.1 Fourniture des traitements

Le Truvada® et le placebo seront fournis gracieusement par Gilead Sciences.

### 6.3.2 Conditionnement, étiquetage, approvisionnement

Les comprimés de Truvada® ou de placebo de Truvada® seront conditionnés par Gilead Sciences dans des flacons (30 comprimés par flacon).

Une société prestataire de service sera mandatée par le promoteur afin d'assurer

- la réception des flacons fournis par Gilead,
- l'étiquetage et la mise sous aveugle des unités thérapeutiques (Truvada® et placebo),
- le stockage,
- la distribution des traitements aux pharmacies des centres participants en fonction des randomisations et des demandes d'approvisionnement.

Le SC10-US019 transmettra à la société prestataire de service les listes de randomisation comportant le traitement (Truvada® ou placebo) attribué à chaque sujet identifié par les deux lettres identifiant le pays et le numéro de traitement du sujet dans le pays (ex : 1001 à xxxx). Les produits seront étiquetés en fonction des listes de randomisation préétablies par le SC10-US019. Sur l'étiquette figureront les informations légales et les lettres identifiant le pays (ex : FR), le numéro du traitement (ex : 1001 à xxxx).

Tous les flacons auront une étiquette détachable où apparaissent les mentions légales et les lettres identifiant le pays, le numéro du traitement. Cette étiquette autocollante sera à coller sur l'ordonnance lors de la dispensation.

### 6.3.3 Dispensation du traitement

Le pharmacien de chaque centre, ou sous son couvert la personne qu'il aura désignée, sera responsable de la gestion des produits de l'essai.

A l'inclusion du sujet, le sujet se présentera au pharmacien avec l'ordonnance spécifique de l'essai sur laquelle figureront l'identifiant du sujet (attribué à la pré-inclusion S-4) et le numéro du traitement. Le pharmacien dispensera le flacon correspondant au numéro de traitement. Un flacon sera dispensé à la visite de J0, un flacon sera dispensé à la visite de M1, et ensuite 2 flacons à chacune des visites suivantes. Avant dispensation, le pharmacien complète sur l'étiquette des flacons l'identifiant du participant (le numéro chronologique d'entrée dans l'essai de 6 chiffres et le code de 4 lettres) qui figure sur l'ordonnance.

Le pharmacien remplit la partie de l'ordonnance qui lui est réservée. L'étiquette détachable est à coller sur l'ordonnance. Une copie de l'ordonnance est remise au sujet.

L'ordonnance est dupliquée, la page 1 est conservée par la pharmacie et la page 2 est conservée par le service prescripteur dans le dossier du participant.

Pour chaque flacon dispensé, le pharmacien notera sur la fiche de gestion des traitements de l'essai, l'identifiant du participant, le numéro du traitement, le nombre de flacons dispensés et la date de la dispensation.

Il sera demandé au participant de rapporter à la visite suivante tous les flacons et comprimés restants afin qu'un comptage soit effectué.

## 6.4 TRAITEMENTS ASSOCIES

Toutes les prises concomitantes de médicaments seront notées dans le dossier médical puis saisies dans l'eCRF pendant toute la durée de l'essai (DCI, indication, dates de début et de fin).

La liste des médicaments contre-indiqués mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (Truvada®) à l'essai sera respectée.

## **7. COUNSELING ET INTERVENTIONS PREVENTIVES**

Dès la visite d'inclusion, tous les volontaires bénéficieront d'un counseling pré test selon le modèle RESPECT (41). Un entretien motivationnel est proposé à M1 et M12 (annexe E). Des séances supplémentaires seront proposées sur la base du volontariat.

Le counseling pré test sera réalisé par le médecin, l'infirmière ou l'accompagnateur. L'entretien motivationnel est réalisé dans ou hors du centre par un psychologue ou un intervenant communautaire formé. Les sujets recevront une information très précise sur le protocole et les risques encourus.

Des informations détaillées seront délivrées sur :

- les méthodes de prévention de l'infection par le VIH et les autres IST et en particulier la nécessité d'utiliser un préservatif lors de rapport anaux qu'ils soient insertifs ou réceptifs, d'absence d'éjaculation dans la bouche.
- les voies de transmission du VIH et des autres IST
- le mode d'utilisation adéquat du préservatif et des gels
- l'efficacité du traitement antirétroviral post-exposition (trithérapie) et les moyens d'accès à ce traitement en urgence après une exposition à risque. Dans ce cas, le traitement de l'essai sera interrompu et repris à la fin du traitement post-exposition (annexe H).
- le fait qu'ils participent à un essai contre un placebo et qu'il est essentiel de se protéger car le traitement qu'ils reçoivent ne procure potentiellement aucune protection vis-à-vis du VIH
- Les signes cliniques (fièvre persistante, éruption cutanée, aphtes, ganglions, neuropathie périphérique...) permettant de suspecter une **primo-infection par le VIH** ce qui justifierait une consultation en urgence avec des prélèvements sanguins, en dehors des visites prévues du protocole.
- Une information sur les stratégies de réduction des risques concernant les rôles actifs ou passifs et la prise en compte d'un éventuel traitement du partenaire si celui-ci est connu infecté par le VIH.
- Une information sera également délivrée concernant les IST qui pourraient être diagnostiquées en cours d'essai, leur traitement, celui de leur partenaire

Les sujets recevront également systématiquement des préservatifs et lubrifiants pour leur usage personnel à chaque visite de suivi.

**Il leur sera également demandé de ne pas fournir le traitement à leurs partenaires, le traitement étant strictement personnel.**

## **8. QUESTIONS DE RECHERCHE SOCIO-COMPORTEMENTALES**

Le volet socio-comportemental comportera un volet quantitatif sur l'ensemble des volontaires et un volet qualitatif portant sur un sous-groupe (recrutement de 60 sujets pour obtenir 30 sujets évaluables).

- Le **volet quantitatif** comportera un auto-questionnaire détaillé à l'inclusion (J0), un auto-questionnaire détaillé de suivi (M12 et M24) et un auto-questionnaire bref (à M1 puis tous les deux mois : M2, M4, M6, M8, ..., M36, ...). Ces questionnaires seront auto-administrés sous forme CAWI, c'est-à-dire sur ordinateur, et hormis pour l'auto-questionnaire d'inclusion, un lien vers le questionnaire en ligne sera envoyé à chaque participant en amont de sa prochaine visite de suivi afin qu'il puisse le remplir directement de chez lui. Pour les participants qui, le jour de leur visite de

suivi, n'auraient pas rempli le questionnaire en ligne, un ordinateur sera à leur disposition pour remplir le questionnaire sur place.

Les **auto-questionnaires détaillés** seront composés de différents modules :

Un module socio-démographique, avec quelques indicateurs classiques (logement, situation professionnelle, situation personnelle, etc..) qui sera administré uniquement à J0 et M24

Un module « Vie sociale » avec des questions portant sur les sociabilités gays (lieux de sorties, de rencontre) ainsi que des questions documentant les expériences de discrimination et/ou de rejet vécues au sein même de la communauté gay mais aussi en dehors.

Un module « Consommations » investiguant les prises de produits psychoactifs : alcool, drogues et médicaments détournés.

Un module « Sexualité » comportant une biographie sexuelle (uniquement à J0) décrivant le parcours sexuel des participants depuis leur entrée dans la sexualité jusqu'à leur entrée dans l'essai. Viennent ensuite des questions portant sur leur partenaire principal (statut sérologique, utilisation du préservatif, fréquence des rapports sexuels) et sur leurs partenaires occasionnels (nombre de partenaires, l'utilisation du préservatif, consommation de produits psychoactifs en lien avec la sexualité, fréquence des rapports sexuels) au cours des 12 derniers mois. Enfin, des questions plus précises sur le dernier rapport sexuel (type de partenaire, type de pratiques, recours aux pratiques de réductions des risques etc..) terminent ce module. Il comprendra également à M12 des questions sur l'utilisation de la PrEP avant et après ce dernier rapport.

Un module « Observance » (à M12 et M24) portant sur le respect du schéma de prise des comprimés au cours de la dernière semaine : doses prises (simple ou double) et moments de ces prises et des rapports sexuels (jours et heures). Les écarts par rapport au schéma idéal seront recherchés.

Enfin, un module « IPERGAY » comprenant des questions sur le fait d'avoir parlé de sa participation à l'essai dans l'entourage proche, des échelles de stress et de contraintes liés à l'essai, et à M12 et M24 des questions sur la réappropriation du traitement ainsi que des échelles de satisfaction vis-à-vis des visites de suivi et, de l'accompagnement apporté au cours de l'essai.

L'**auto-questionnaire bref** sera rempli à M1 puis tous les deux mois (M2, M4, M6, M8, ..., M36, ...) et comportera les modules « Observance » et « IPERGAY » décrits précédemment, ainsi que la fin du module « Sexualité » investiguant le dernier rapport sexuel.

Le Module « Observance » sera accessible pour les interrogatoires aléatoires qui auront lieu entre deux visites protocolées, dans l'intervalle entre 15 jours après une visite protocolée et 15 jours avant la visite suivante.

- Le **volet qualitatif** comprendra des entretiens menés auprès de 30 sujets pour appréhender leur vécu au cours de l'intervention. Afin d'atteindre cet effectif à l'issue de l'essai, il sera nécessaire de prévoir de recruter au moins 60 personnes. Le recrutement qualitatif s'effectuera chaque semestre, au cours de la période d'inclusion dans l'essai, durant trois mois. Cette fenêtre tient compte des rythmes de l'inclusion dans l'essai lui-même. L'objectif de ce recrutement échelonné est de percevoir les effets de la transformation du contexte (connaissance de l'essai, influence des médias, évolution de la perception communautaire) sur les motivations à l'inclusion et les perceptions du risque et des bénéfices escomptés. Ce dispositif comprendra trois entretiens par individu (à l'inclusion, à M6 et M18).

La proposition des entretiens sera faite aux participants à l'essai à S -4. Si la réponse est positive, ils seront mis en relation avec les chercheurs chargés de la passation des entretiens, et un premier entretien leur sera proposé autour de la date d'inclusion.

Pour ces entretiens la diversité des profils sera visée : principalement en fonction des classes d'âge, du niveau d'éducation et du lieu de résidence (Montréal/France ; Paris/Régions).

### *Methodologie*

Le dispositif qualitatif s'appuiera sur une approche compréhensive des personnes interviewées (Kaufmann, 1996)<sup>4</sup>. L'objectif est d'accéder à la manière dont les répondants perçoivent et analysent leur propre expérience. Il est ainsi possible d'accéder au registre des représentations profanes, concernant la perception du risque, la sexualité, la prise du traitement et plus généralement l'expérience au sein de l'essai. A la différence des entretiens semi-directifs, les entretiens compréhensifs partent des propos du répondant et de sa mise en récit des événements/représentations. C'est dans cette relation dynamique entre l'enquêteur et l'enquêté que se construit l'entretien. Le rôle du chercheur est de lancer l'entretien et de rester garant de la pertinence des thèmes abordés au regard des questions de recherche. Pour ce faire, il effectue des relances et/ou réoriente le répondant si nécessaire. Des grilles thématiques (cf. Annexe F), établies à partir des questions de recherche, servira de guide d'entretien pour le chercheur. Ces grilles ne sont pas contraignantes dans le déroulé même de l'entretien (ordre des questions, par exemple). Elles permettent principalement au chercheur de s'assurer que l'ensemble des thèmes a été abordé.

La répétition des entretiens dans le temps a déjà été utilisée dans une enquête récente sur la réduction des risques sexuels chez les gays (Le Talec et al, 2008)<sup>5</sup>. Elle permet de comprendre plus finement les éventuelles transformations de la perception du risque et des pratiques de prévention induites par l'essai.

La durée des entretiens variera entre une heure à deux heures, en fonction du moment de passation (2h pour M0 et M18, 1h pour M6) et du besoin des répondants de développer un aspect de leur expérience. Les entretiens auront lieu dans un endroit calme (box ou pièce réservée) au sein du site dont dépendent les répondants. Ce cadre est une condition indispensable pour créer les conditions de confidentialité et de confort nécessaire à leur passation. Les entretiens seront effectués par un chercheur en sciences sociales, spécialisé dans les approches qualitatives.

### *Thématiques*

Le premier entretien abordera les dimensions biographiques liées à la trajectoire de l'individu : vécu de l'homosexualité, réseaux de sociabilité, comportements sexuels et de prévention, perception du risque VIH. Les deux entretiens suivants (M6, M18) apporteront des informations sur les déterminants et les logiques des pratiques sexuelles et de prévention. On analysera en particulier, l'utilisation systématique du préservatif, le nombre et le type de partenaires sexuels, le nombre et le type de rapports sexuels, les pratiques à risque et l'éventuelle désinhibition secondaire à la participation à l'essai (type de rapport, consommation de substances illicites), ainsi que le ressenti et les raisons d'éventuels changements du comportement sexuel des sujets. On étudiera également les comportements sexuels associés à l'efficacité ou à l'échec des stratégies de prévention évaluées. Les entretiens permettront également de mieux comprendre les motivations et les circonstances qui ont conduit les participants à rentrer dans l'essai. On analysera enfin les effets du Counseling perçu par les individus sur leurs perceptions du risque et leurs stratégies de prévention.

### *Analyse*

Les entretiens seront enregistrés pour permettre la retranscription mot à mot. Une analyse thématique et lexicologique sera effectuée, afin d'identifier les logiques et les déterminants psychosociaux des variations des comportements de prévention et des pratiques à risque.

<sup>4</sup> Kaufmann JC, *L'entretien compréhensif*, Armand Colin, 1997

<sup>5</sup> Le Talec JY, Cook E, Martinet ML, *Réduction des risques sexuels chez les hommes gays : représentations et réalités*, Rapport de recherche, Université Toulouse Le Mirail, AIDES, 2008

## **9. CRITERES DE JUGEMENT**

### **9.1 CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL**

Le critère principal de jugement est la contamination par le VIH -1 ou 2, définie par la première preuve diagnostique de l'infection : positivité de la sérologie VIH (en utilisant les tests combinés de dernière génération VIH-1 +2) ou positivité de la PCR ARN-VIH-1 dans le plasma.

### **9.2 CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES**

Parmi les critères de jugement secondaires, on évaluera :

#### **9.2.1 Critères socio-comportementaux**

- 1) Le nombre et le type de partenaires sexuels
- 2) Le nombre et le type de rapports sexuels
- 3) L'utilisation du préservatif lors des différentes pratiques sexuelles au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois)
- 4) Le nombre de pénétrations anales non protégées au cours des 12 derniers mois.
- 5) Le recours aux pratiques de réduction des risques au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois): retrait avant éjaculation, positionnement stratégique, séro-choix, choix d'un partenaire circoncis (IST), recours au traitement antirétroviral d'un partenaire, recours au traitement post-exposition.
- 6) Les consommations de substances psychoactives (alcool, drogues et médicaments détournés) lors du dernier rapport sexuel (évalués tous les 2 mois) et au cours des 12 derniers mois.
- 7) L'acceptation de l'homosexualité par l'entourage et l'expérience de violences physiques ou verbales vis-à-vis de l'homosexualité.
- 8) La description des lieux et moyens de rencontres sexuelles et sociales
- 9) L'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- 10) La participation aux entretiens de counseling approfondi, aux focus groups.

#### **9.2.2 Critères de tolérance du traitement**

- . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques
- . L'évaluation de la toxicité rénale

#### **9.2.3 Critères d'observance du traitement de l'essai**

- 1) Critères recueillis dans les auto-questionnaires socio-comportementaux (volet quantitatif)
  - Description du nombre et des horaires de prise de traitement au cours de la semaine précédant la dernière prise (recueillis avant ou pendant les visites du protocole et suite aux contacts aléatoires par les accompagnateurs)
  - Recours au traitement lors du dernier rapport sexuel (recueillis avant ou pendant les visites du protocole)
- 2) Critères recueillis lors des visites du protocole
  - Décompte des unités de traitement rapportées par le participant
- 3) Critères pharmacologiques
  - Dosages des antirétroviraux dans les cheveux (cf. annexe J) tous les 4 mois et dans le plasma.

#### **9.2.4 L'incidence de l'hépatite B**

#### **9.2.5 L'incidence des autres infections sexuellement transmissibles**

. Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV

#### **9.2.6 Les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés**

- . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
- . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
- . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

#### **9.2.7 Les critères des études ancillaires (cf. chapitre 22.)**

CONFIDENTIEL

**10. DEROULEMENT DE L'ESSAI****10.1 CALENDRIER DES VISITES**

VISITES <sup>1</sup>	Pré-inclusion S-4		J0	M1	M2	Visites tous les 2 mois M4, 6, 8... <sup>2</sup>	Visites annuelles M12, 24, 36... <sup>3</sup>	Visite si infection VIH	
Consentement	X	Randomisation							
Critères d'admissibilité	X								
Questionnaire comportemental détaillé			X				X		
Questionnaire comportemental bref				X	X	X			
Événements médicaux, thérapeutiques	X		X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X		X	X	X	X	X	X	X
Counseling et préservatifs	X		X	X	X	X	X	X	X
Observance (Questionnaire, décompte comprimés)				X	X	X	X	X	
Prélèvement dosage capillaire (tous les 4 mois) <sup>2</sup>							X <sup>2</sup>	X	X
Dispensation traitement			X	X	X	X	X	X	
NFS, plaquettes	X		X					X	
Créatinine, ALAT	X		X	X	X	X	X	X	
Bandelette urinaire (prot, glyco, sg, leuco)	X				X	X	X	X	
Dépistage et Traitement des IST	X		X	X	X	X	X	X	X
Sérologie VHB (Ag HBs, Ac HBs, Ac HbC), Sérologie VHC (+PCR VHC si sérologie positive)	X							X <sup>3</sup>	
Sérologie VHA			X						
Sérologie syphilis (tous les 6 mois) <sup>2</sup>			X				X <sup>2</sup>	X	
Sérologie VIH	X		X	X	X	X	X	X	X
ARN-VIH plasmatique <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>		X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X
Génotype									X
Lymphocytes T CD4									X
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)			X	X	X	X	X	X	X
Plamathèque (1 tube EDTA de 7 mL)			X	X	X	X	X	X	X
Sang total (étude marqueurs génétiques - charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)			X						X
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)		X						X	
Etude socio-comportementale (recrutement de 60 sujets)		X				X (M6, M18)			
Etude pharmacocinétique (12 sujets) <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>								
Volumes sanguins (mL)	18	45	22	22	22 / 27 <sup>2</sup>	37	44		

<sup>1</sup>La durée de participation à l'essai est variable, (au maximum 4 ans), le suivi sera poursuivi selon le même calendrier jusqu'à la fin de l'essai.

<sup>2</sup> Les prélèvements capillaires (au moins 2 cm) sont effectués à M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36, .... – La sérologie syphilis est faite à M6, M12, M18, M24, M30, M36, ....

<sup>3</sup> Sérologie VHB pour les sujets avec absence d'Ac antiHBs à S-4. Si sujet vacciné contre VHB en cours d'essai, faire un contrôle avec dosage des Ac antiHBs

<sup>4</sup> a) Si doute concernant une primo-infection b) En cas d'infection VIH confirmée par sérologie, une mesure de l'ARN-VIH plasmatique est réalisée sur le même prélèvement que celui de la sérologie et le prélèvement de la visite précédente.

<sup>5</sup> Prélèvement supplémentaire de 113 mL de sang sur tubes EDTA et CPT. L'étude est réalisée après la pré-inclusion et avant la randomisation.

**CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH** \*Y compris les participants dont l'infection a été diagnostiquée à la pré-inclusion et entre la pré-inclusion et la randomisation

<b>VISITES</b>	<b>Visite lors de la découverte de la séropositivité<sup>1</sup> : V1</b>	<b>V2 : 6 mois après V1</b>	<b>V3 : 12 mois après V1</b>
<b>Événements médicaux, traitements pris</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Examen clinique</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Counseling et préservatifs</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Récupération des flacons, décompte comprimés</b>	<b>X</b>		
<b>Prélèvement dosage capillaire (au moins 2 cm)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>		
<b>Créatinine, ALAT</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Dépistage et traitement des IST</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérologie syphilis</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérologie VIH</b>	<b>X</b>		
<b>ARN-VIH plasmatique</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Génotype</b>	<b>X</b>		
<b>Lymphocytes T CD4</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Plasmathèque (1 tube EDTA de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sang total (charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)</b>	<b>X</b>		
<b>Volumes sanguins (mL)</b>	<b>41</b>	<b>38</b>	<b>38</b>

<sup>1</sup> A la réception des résultats d'une sérologie VIH positive, le participant est contacté pour une visite effectuée le plus rapidement possible, le traitement de l'essai est arrêté

<sup>2</sup> Le prélèvement capillaire est non fait si effectué lors de la visite précédente



## 10.2 DEROULEMENT GENERAL

Le recrutement des volontaires s'effectuera par différents moyens (cf. section 5.3.).

Les critères d'admissibilité seront évalués au cours d'une visite de pré-inclusion qui aura lieu dans les centres investigateurs.

Le suivi des sujets se fera à l'hôpital avec une consultation spécifique pour l'essai en dehors des circuits de soins habituels (le soir à partir de 18 heures).

Le suivi des volontaires est assuré par une équipe comportant :

- l'accompagnateur dont le rôle est de :
  - suivre un groupe de participants pendant tout l'essai, et ce depuis la préinclusion et potentiellement dès la phase de recrutement, par téléphone, internet et par des rencontres lors des visites sur site.
  - vérifier la bonne observance du traitement et la compréhension de son utilisation, lors des visites et des interrogatoires aléatoires organisés entre les visites protocolées
  - organiser les rendez-vous avec une certaine flexibilité
  - accueillir le participant sur les sites des visites, s'assurer qu'il a complété l'autoquestionnaire (sans regarder ni commenter les réponses), remettre les préservatifs/gels.
- le médecin (formé au diagnostic et au traitement des IST) : il est chargé de l'examen clinique, des prélèvements pour IST et du recueil des données.
- l'infirmier(e) : il (elle) est chargé(e) des prélèvements sanguins et de la transmission des données au centre de gestion de l'essai (SC10-US019).
- le psychologue ou intervenant associatif formé à la technique de l'entretien motivationnel qui n'est pas présent sur site, mais accessible pour ces entretiens sur rendez-vous.
- le pharmacien : Il (Elle) assure la dispensation des médicaments et le comptage des médicaments restants.

Le maintien des sujets dans l'essai est un point essentiel et impliquera des actions coordonnées de plusieurs intervenants : les « accompagnateurs », les cliniciens, l'équipe du CMG.

Chaque volontaire sera assigné à un « accompagnateur » (un accompagnateur pour 100 participants par site). L'accompagnateur vérifiera les coordonnées du sujet (téléphone et e-mail) ainsi que celles d'une **personne de confiance** désignée par le volontaire. Tout au cours de l'essai, l'accompagnateur rappellera aux sujets inclus qui lui sont assignés, par courriel ou par téléphone, les dates et heures des visites. Le mode de contact avec le participant sera défini à la pré-inclusion.

**Régulièrement au cours de l'essai et de façon aléatoire en dehors des visites programmées, dans l'intervalle entre 15 jours après une visite protocolée et 15 jours avant la visite suivante, un contact sera établi avec chacun des sujets de l'étude** par téléphone (appel, SMS) ou par e-mail afin de favoriser leur maintien dans le protocole, s'assurer de la compréhension de l'essai, vérifier la tolérance du traitement et son approvisionnement, rechercher des signes éventuels de primo-infection par le VIH, rappeler la date, le lieu et l'heure du prochain rendez-vous, et également pour s'assurer de la bonne observance du traitement par rapport aux rapports sexuels et inciter le participant à compléter sur le site web de l'essai le module « Observance » du questionnaire socio-comportemental.

Enfin, pour encourager la participation des sujets à cet essai on rappellera les bénéfices éventuels que les sujets peuvent en attendre :

- Dépistage et traitement gratuit de toutes les IST, et ordonnance de traitement pour le ou les partenaires,
- Vaccinations gratuites contre l'hépatite A et B en l'absence de séro-protection,
- Traitement post exposition de l'infection par le VIH,
- Prise en charge précoce de l'infection VIH si elle survient,
- Disponibilité d'accessoires en rapport avec l'essai (pins, T-shirt, tapis de souris, stylos..),
- Indemnités compensatoires, notamment pour les frais de transports, de 70 euros par an si toutes les visites ont été effectuées.

### 10.3 PRE-INCLUSION : S-4

Les participants seront sélectionnés en fonction des critères d'inclusion et de non inclusion (chapitre 5).

- Signature du consentement éclairé et rappel des objectifs du protocole et de ses contraintes
- Attribution de l'identifiant du sujet dans l'essai : numéro du centre, numéro chronologique d'entrée dans le centre et code alphanumérique aléatoire de 4 lettres
- Antécédents médicaux, thérapeutiques
- Séance de counseling et remise de préservatifs/gels
  
- Examen clinique, en particulier recherche de manifestations d'IST : écoulement urétral, recherche d'ulcérations buccales, génitales, anales. L'examen de la gorge, de l'anus et des organes génitaux sera systématique ainsi que la recherche d'adénopathies inguinales.
  
- Information sur les signes de primo-infection par le VIH (fièvre, éruption cutanée, ulcérations buccales ou génitales, adénopathies, dysphagie, myalgies, asthénie)
  
- Examens biologiques :
  - Sérologie VIH
  - Sérologies VHC (PCR VHC si sérologie positive), VHB (Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc)
  - Recherche d'IST selon symptômes : (cf. annexe G)
  - Biologie : NFS, plaquettes, créatinine, ALAT
  - Bandelette urinaire (protéinurie, glycosurie, hématurie, leucocyturie)
  
- Pour un groupe de sujets (12 volontaires) : (cf. annexe K)
  - Etude pharmacocinétique du TDF et du FTC après une prise unique de deux comprimés de Truvada®.L'étude sera proposée aux volontaires lors de la pré-inclusion.

Cette étude pharmacocinétique sera réalisée avant la randomisation des sujets dans l'essai. Le J0 a lieu 4 à 6 semaines après le W-4. Il sera précisé au participant qu'il devra éviter les rapports anaux ou utiliser impérativement un préservatif pendant la période de cicatrisation des lésions au site des biopsies rectales, soit pendant une 1 à 2 semaine(s) Une charge virale VIH sera effectuée à J0.
  
- Inscription du sujet dans le fichier VRB (fichier des volontaires qui se prêtent à une recherche biomédicale)

Si la totalité des examens de la pré-inclusion n'a pu être effectuée en une seule visite, le participant peut avoir une deuxième visite pour compléter les examens.

#### 10.4 RANDOMISATION ENTRE S-4 ET J0

La randomisation des participants sera effectuée avant la visite d'inclusion (J0), le plus proche possible de J0, (cf. paragraphe 4.2.2 Organisation pratique de la randomisation). Après saisie des données du S-4 par le centre et validation des critères d'admissibilité, un numéro de traitement sera attribué dans l'ordre chronologique d'inclusion et selon la liste de randomisation.

Le Chef de projet de l'essai doit être contacté pour toute demande de dérogation concernant les critères d'inclusion.

Les participants seront randomisés dans l'un des 2 groupes : Truvada® ou placebo. Un avis de randomisation sera adressé à l'investigateur et au pharmacien, cet avis comportera l'identifiant du sujet attribué à la pré-inclusion (S-4) et le numéro de traitement attribué par la randomisation. Le monitoring de l'ensemble des critères d'inclusion sera effectué a posteriori lors des visites sur site des moniteurs du SC10-US019.

#### 10.5 INCLUSION : J0

- Questionnaire sur données démographiques et sur les comportements sexuels à risque (ce questionnaire peut être rempli au niveau du site web de l'essai)
- Séance de counseling
- Examen clinique
- Examens biologiques :
  - Sérologie VIH avec plasma pour détection de l'ARN VIH
  - Sérologie syphilis, hépatite A (IgG)
  - Dépistage systématique des IST (cf. annexe G)
  - NFS, plaquettes, créatininémie, ALAT
  - Sérothèque, plasmathèque, sang total sur tube tempus, sang total sur tube EDTA (cf. annexe R)
- Les participants séronégatifs pour le VHB à la visite de pré-inclusion seront incités à recevoir la vaccination qui sera effectuée gratuitement. Un suivi sérologique selon les ALAT et le contexte sera réalisé pour les sujets refusant la vaccination.
- Délivrance d'un flacon correspondant à un mois de traitement (Truvada® ou placebo)

En cas de délai entre la visite S-4 et l'inclusion J0 supérieur à 6 semaines, deux examens supplémentaires seront effectués :

- ARN-VIH plasmatique (pour s'assurer rapidement que le participant n'est pas contaminé par le VIH, compte tenu du délai non protocolé entre W-4 et D0),
- Sérologie hépatite B et C.

#### 10.6 SUIVIS M1, M2 ET TOUS LES 2 MOIS

- Questionnaire sur les comportements sexuels
- Entretien/counseling avec la personne dédiée pour tous les sujets avec distribution de préservatifs et de gels
- Evaluation de l'adhérence au traitement avec décompte des comprimés rapportés, et dosages d'antirétroviraux dans le plasma (plasmathèque) et les cheveux (tous les 4 mois seulement, cf. annexe J)
- Examen clinique :

- en particulier recherche de manifestations d'IST : écoulement urétral, recherche d'ulcérations buccales, génitales, anales. L'examen de la gorge, de l'anus et des organes génitaux sera systématique, avec recherche d'adénopathies inguinales
  - recherche de symptômes cliniques de la primo-infection VIH
  - appréciation de la tolérance du traitement
  - Examens biologiques :
    - Sérologie VIH (avec plasmathèque pour détection de l'ARN VIH)
    - Dépistage IST (sérologies, prélèvements urinaires, oraux, génitaux et anaux - cf. annexe G)
    - Créatininémie, ALAT
- En cas d'élévation des ALAT, et selon le contexte, une recherche d'infection par un virus des hépatites (A, B et/ou C) sera réalisée par sérologie ou PCR.
- Bandelette urinaire (protéinurie, glycosurie, hématurie, leucocyturie)
  - Sérothèque, plasmathèque (cf. annexe R)
  - Dispensation de flacons de Truvada®/Placebo

Pour les visites annuelles M12, M24, M36, ~~et M48...~~, seront effectués en plus de ces examens :

- NFS, plaquettes
- Sérologie hépatite B, pour les sujets ayant une absence d'Ac antiHBs à S-4 (pour les sujets vaccinés pendant l'essai, un contrôle de la vaccination avec dosage des Ac antiHBs sera effectué)

#### **Dépistage des IST au cours de l'essai (cf. annexe G) :**

Un référentiel a été établi pour la conduite à tenir vis-à-vis des IST et figure dans l'annexe G (examens à réaliser et traitements à proposer). Les symptômes cliniques des IST seront recherchés par l'interrogatoire et l'examen clinique à chaque visite.

Des prélèvements systématiques seront réalisés **tous les 6 mois** pour apprécier l'incidence des IST et la fréquence des formes cliniquement inapparentes.

#### **10.7 DERNIERE VISITE DE L'ESSAI**

Lorsque le nombre d'événements nécessaire sera atteint (cf. paragraphe 14.1), une date de fin d'essai sera fixée par le conseil scientifique. La dernière visite pour chaque participant sera la visite du protocole réalisée le plus proche avant cette date.

#### **10.8 VISITES EN CAS D'INFECTION PAR LE VIH (CF. CALENDRIER DE SUIVI DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH)**

Tous les participants infectés par le VIH, y compris les participants dont le diagnostic de l'infection par le VIH a été fait à la pré-inclusion ou entre la pré-inclusion et la randomisation seront suivis dans le cadre de l'essai. Il leur sera proposé de débiter rapidement un traitement antirétroviral afin de préserver leur capital immunitaire et de réduire le risque de transmission du VIH.

En cas d'infection VIH confirmée par ELISA et Western blot, une mesure de l'ARN VIH-1 plasmatique est réalisée sur le même prélèvement que la sérologie et sur le prélèvement de la visite précédente pour essayer de dater l'infection. Pour l'analyse, on retiendra la date du premier prélèvement avec un ARN-VIH-1 plasmatique détectable. Le traitement de l'essai sera interrompu. Une visite sera effectuée le plus rapidement possible (V1). On mesurera le taux des lymphocytes T CD4, et on effectuera un génotypage de résistance du VIH. Un prélèvement capillaire (au moins 2 cm) sera réalisé pour les dosages des ARV.

Une biothèque sera réalisée (sérothèque, plasmathèque, sang total sur tube Tempus et sur tube EDTA) et le sujet sera pris en charge pour son infection par le VIH dans un service spécialisé. Un suivi dans le cadre de l'essai sera réalisé 6 mois (V2) et 12 mois (V3) après la première visite suivant le diagnostic d'infection par le VIH (V1) (nouvel échéancier). Ces bilans comporteront un recueil des événements cliniques survenus depuis le diagnostic de l'infection par le VIH, des traitements pris par le sujet, la mesure des lymphocytes T CD4, de la charge virale plasmatique et cellulaire (visites V2 et V3).

Le suivi de ces patients dans le protocole sera vivement encouragé afin d'obtenir des informations sur les traitements reçus et leur efficacité.

Une étude des variants minoritaires de la résistance aux NRTIs sera réalisée à la fin de l'essai si nécessaire chez les sujets infectés par le VIH.

#### **10.9 ARRÊT PRÉMATURE DE LA STRATÉGIE DE TRAITEMENT DE L'ESSAI**

Le traitement de l'essai sera interrompu prématurément dans les circonstances suivantes :

- Retrait de consentement
- Infection par le VIH
- Survenue d'une pathologie intercurrente nécessitant une prise en charge incompatible avec le traitement de l'essai
- Impossibilité de continuer le suivi (déménagement dans une région ou un pays où le suivi n'est pas possible)
- Arrêt prématuré de l'essai

Les raisons d'arrêt seront rapportées dans l'eCRF du volontaire.

Les volontaires qui ne souhaiteront plus continuer le traitement de l'essai seront vivement encouragés à poursuivre le suivi dans l'essai (la visite protocolaire suivante étant importante afin de détecter les éventuelles infections par le VIH contractées à l'arrêt du traitement).

Les volontaires infectés par le VIH interrompent le traitement de l'essai, ils ne continueront pas le suivi tous les 2 mois, mais ils seront vus 6 mois et 12 mois après la visite effectuée lors de l'infection (cf. paragraphes 10.1 et 10.8).

#### **10.10 PERDUS DE VUE**

Les adresses, e-mail, coordonnées d'une personne de confiance des participants seront collectés dans les centres investigateurs et régulièrement mis à jour. Si un participant ne se présente pas à une visite, il sera rapidement contacté par l'accompagnateur afin de connaître la raison de son absence. Au moins trois tentatives de contact du participant et de sa personne de confiance devront être réalisées dans les 30 jours avant de considérer le participant comme perdu de vue.

#### **10.11 RETRAIT DE CONSENTEMENT**

Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à l'essai, comme il est en droit de le faire à tout moment, aucune information postérieure à la date de retrait ne doit être recueillie et enregistrée dans la base de données. De même aucun prélèvement réalisé au titre de l'essai ne devra être réalisé à partir de cette date.

Les retraits de consentement doivent être notifiés au Centre de Méthodologie et de Gestion de l'essai aussitôt que possible (par fax et par courrier). L'investigateur devra documenter dans le dossier source la date du retrait et éventuellement le motif (si connu) et les éventuelles réponses apportées aux demandes du sujet.

#### **10.12 MISE SOUS TUTELLE OU CURATELLE EN COURS D'ESSAI**

En cas de mise sous tutelle ou curatelle d'un participant en cours d'essai, le maintien/la sortie du participant de l'essai est décidé au cas par cas par le promoteur en concertation avec l'Investigateur Coordonnateur de l'essai, l'Investigateur principal du centre concerné et l'Inserm SC10-US019. En cas de décision du maintien dans l'essai, l'accord du tuteur ou curateur est nécessaire pour la poursuite du suivi dans l'essai.

### **10.13 INDEMNISATION DES PARTICIPANTS**

L'ensemble des consultations et des examens prévus au protocole sera gratuit (pris en charge par le promoteur).

Les sujets recevront une indemnisation compensatoire notamment pour les frais de transports.

Les volontaires participant à l'étude pharmacocinétique seront indemnisés selon la tarification en vigueur à l'ANRS.

## **11. CIRCUIT DES PRELEVEMENTS**

### **11.1 PRELEVEMENTS POUR LES EXAMENS BIOLOGIQUES PREVUS AU PROTOCOLE**

Des échantillons de sang et d'urine sont collectés aux différentes visites pour permettre la réalisation sur site des examens biologiques (cf. calendrier des suivis des participants - chapitre 10). Des prélèvements sur écouvillons et des recueils d'urines seront effectués au cours du dépistage des IST (cf. annexe G). Le transfert des tubes de prélèvement se fera selon les procédures internes aux sites d'investigation, contrôlées par l'équipe du SC10-US019 en charge de la gestion de l'essai au plus tard à la mise en place de l'essai dans lesdits sites.

### **11.2 PRELEVEMENTS POUR LA CONSTITUTION DE LA COLLECTION D'ECHANTILLONS**

Lors des visites (J0, M1, M2 puis tous les 2 mois, et en cas d'infection par le VIH), des prélèvements de sang seront effectués afin de constituer des aliquotes de sérum, plasma, sang total selon les modalités de préparation décrites en annexe R.

Le détail des prélèvements en termes de volume, de nombre de tubes prélevés par type de prélèvement est fourni dans le calendrier des suivis des participants (chapitre 10).

Une partie des prélèvements sur écouvillons effectués au cours des dépistages des IST sera congelée pour une recherche de l'HPV en fin d'essai.

Des prélèvements sanguins et salivaires, des biopsies rectales, seront effectués chez les volontaires participant à l'étude pharmacocinétique du FTC et du TDF. Les modalités de préparation sont décrites en annexe K.

Les aliquotes seront identifiées grâce aux étiquettes pré-imprimées fournies par le SC10-US019. Aucune donnée nominative relative aux participants ne devra y figurer.

### **11.3 CENTRALISATION D'ECHANTILLONS DANS LA BIOTHEQUE ANRS**

#### **11.3.1 Centralisation sur le site de Beynost**

La centralisation de la collection d'échantillons dans la bibliothèque ANRS est soumise à l'acceptation des pré-requis à la centralisation par le Service Commun n°10 (SC10-US019) de l'Inserm, coordinateur de la bibliothèque ANRS du site de Beynost, à savoir l'Etablissement Français du Sang de Rhône-Alpes.

Les laboratoires chargés de la préparation et de la conservation transitoire des collections sont soumis au strict respect des conditions établies par le SC10-US019, qui décrivent également les modalités de programmation de transfert des échantillons vers le lieu de centralisation (site de Beynost).

Une collecte des échantillons à flux tendu est mise en place dans chaque site selon les procédures de l'Inserm SC10-US019. Elle est assurée par un transporteur spécialisé.

### 11.3.2 Devenir des échantillons

Les échantillons centralisés à l'EFS sont exclusivement destinés à :

- confirmer des résultats obtenus en cours d'essai sur autorisation du conseil scientifique de l'essai,
- aux études programmées selon le protocole en cours d'essai,
- des études ultérieures dans le cadre de cet essai non prévues initialement au protocole et selon des modalités fixées par le CS de l'essai. Pour celles de ces études qui sortiraient du champ d'investigation précisé dans la note d'information destinée aux participants, un avis du CPP et un nouveau consentement des participants seraient requis.

La mise à disposition de ces échantillons se fait également selon les modalités établies par le SC10-US019. Avant toute extraction d'échantillons pour analyses, les échantillons à transférer, les destinataires et les échéances auront été fixés par le Conseil Scientifique de l'essai.

A la fin de l'essai, c'est à dire à la date anniversaire de la date fixée par le conseil scientifique (cf. paragraphe 10.7), les échantillons biologiques conservés par l'EFS pour le compte de l'ANRS seront intégrés à la bibliothèque ANRS autorisée en vue de leur cession totale ou partielle, pour un usage scientifique, sauf opposition exprimée par chacun des participants. Les échantillons ne seront alors plus à la disposition du CMG ou du CS, mais seront sous la responsabilité de l'ANRS. Le respect strict du droit d'opposition des participants à l'utilisation ultérieure de cette bibliothèque sera garanti.

## 12. LEVEE D'INSU

Dans des circonstances très exceptionnelles, la connaissance de la nature du traitement administré à un participant (Truvada® ou son placebo) peut s'avérer nécessaire pour assurer sa sécurité ou celle d'une tierce personne de son entourage. Les cas où cette information est requise sans délai sont d'autant plus rares que, face à une situation d'urgence, il est prudent de considérer que le sujet peut avoir pris le traitement.

Si un investigateur ou un urgentiste estime devoir connaître le traitement administré afin d'adapter la prise en charge médicale du sujet :

- **lorsqu'un délai de réflexion est possible**, il doit obtenir l'accord de l'investigateur coordonnateur et du Centre de Méthodologie et de Gestion après avoir exposé les raisons motivant la levée d'insu. Cet accord est confirmé par écrit par l'investigateur coordonnateur et le CMG à l'investigateur du centre et entraîne la levée d'insu.

**en cas d'urgence**, l'Inserm – ANRS en sa qualité de promoteur de recherches biomédicales, a mis en place avec le Centre Antipoison Fernand Widal (CAP), une procédure de levée d'insu des médicaments expérimentaux en urgence. Le médecin prenant

en charge le participant téléphone au CAP (33 (0) 1 40 05 48 48). Le participant à l'essai sera informé en début d'essai par l'investigateur qu'en cas d'événement indésirable il devra contacter en priorité le médecin investigateur qui le suit dans le cadre de l'essai. En cas d'absence du médecin investigateur ou d'impossibilité de le joindre et s'il s'agit d'un cas d'urgence, le médecin qui prendra en charge le participant pourra téléphoner au CAP dont les coordonnées seront notées sur la carte de participation à l'essai qui sera remise au début de l'essai à chaque participant.

## **13. EVENEMENTS INDESIRABLES**

### **13.1 DEFINITIONS**

#### **13.1.1 Événement indésirable**

Un événement indésirable est toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.

#### **13.1.2 Événement indésirable grave (EIG)**

Tout événement indésirable répond à la définition de "grave" s'il:

- entraîne une évolution fatale;
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche;
- entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable;
- nécessite une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation;
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale;
- est un événement biologique de grade 4;
- est un événement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques, et en particulier, la survenue d'une infection par le VIH avec un virus présentant des mutations de résistance au Truvada® devra être considérée comme un EIG et déclarée en tant que tel aux autorités de santé. Le comité indépendant sera d'ailleurs chargé de revoir attentivement ces cas;
- est un événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur;
- est un événement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précités.

Par exemple, ces événements peuvent être un traitement intensif aux urgences hospitalières ou au domicile du participant à la recherche pour un bronchospasme allergique, une crise convulsive ou des troubles de la coagulation. La suspicion de transmission d'un agent infectieux par un médicament est considérée comme un événement indésirable grave.

L'expression " mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.

### **EXCEPTIONS: EIG ne nécessitant pas de notification immédiate au promoteur**



- Procédures médicales ou chirurgicales (ex.: chirurgie, endoscopie, extraction dentaire, transfusion); seul l'événement (s'il satisfait un des critères de gravité mentionnés ci-dessus) qui a conduit à la procédure doit être notifié au promoteur.
- Pathologie préexistante ou détectée avant la première administration du traitement de l'essai et qui ne s'aggrave pas.
- Situations où un événement indésirable médical ne s'est pas produit (ex.: hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche, admission pour raisons sociales ou administratives, hospitalisation prédéfinie par le protocole).
- Événements biologiques de grade 1, 2 et 3 (à notifier dans la partie "Événements indésirables" du CRF électronique).
- Événements biologiques de grade 4 détectés à la visite de pré-inclusion
- Admission en hôpital de jour; le patient est admis pour une durée inférieure à 24 heures pour une raison médicale non grave (cf. critères de gravités mentionnées ci-dessus).

### 13.1.3 Effet indésirable d'un médicament expérimental (EI)

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

### 13.1.4 Effet indésirable inattendu

Tout effet indésirable du médicament expérimental dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le document de référence : le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Truvada®.

### 13.1.5 Fait nouveau de sécurité

Un fait nouveau est défini comme toute nouvelle donnée de sécurité pouvant conduire à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'utilisation du traitement expérimental, dans la conduite de la recherche, ou dans les documents relatifs à la recherche.

## 13.2 RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

L'investigateur doit, **immédiatement et au plus tard dans les 24 heures** après la connaissance de l'événement indésirable grave, notifier au promoteur, tous les événements indésirables graves survenus dans l'essai, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) comme ne nécessitant pas une notification immédiate. Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie si nécessaire par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s)

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement, en donner si possible **le diagnostic médical** et établir un lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et/ou les traitements associés et/ou la recherche.

L'investigateur doit s'assurer que des informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dans les 8 jours suivant la première déclaration

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, ou une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur.

### 13.3 RESPONSABILITES DU PROMOTEUR

Le promoteur doit évaluer le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) médicament(s) expérimental (aux) et les traitements associés et la recherche.

Il évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence (RCP) en vigueur.

Il déclare dans les délais réglementaires tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) à Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance Européenne), aux Autorités de Santé et aux Comités d'éthique concernés et informe les investigateurs selon une périodicité adaptée à la recherche.

La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

- 7 jours calendaires pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de huit (8) jours.
- 15 jours calendaires pour tous les autres effets graves inattendus. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de santé et aux Comités d'Ethique concernés après avoir levé l'insu sur le médicament expérimental. Il est ainsi recommandé que la gravité de l'EIG, son caractère attendu/inattendu et sa relation causale soient évalués en considérant que c'est le médicament expérimenté (Truvada® ou placebo) qui est à l'origine de l'effet.

Deux situations résultant de cette levée de l'insu sont alors possibles :

- a) si le médicament administré est le médicament expérimenté : le cas sera donc déclaré immédiatement comme suspicion d'EIGI,
- b) si le produit est un placebo : les événements liés à un placebo ne satisfont pas habituellement les critères d'un effet indésirable grave et par conséquent ne requièrent pas de déclaration immédiate. Cependant, si des suspicions d'EIGI sont associés au placebo (par exemple effet dû à un excipient), il appartient au promoteur de les déclarer.

Il déclare également aux autorités de santé et aux Comités d'éthique concernés, tout fait nouveau de sécurité et leur adresse un rapport annuel de sécurité, selon la réglementation requise.

### 13.4 EVALUATION DE L'INTENSITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES

Il est demandé à l'investigateur d'évaluer l'intensité des événements indésirables observés chez le participant à l'essai et de les reporter dans le cahier d'observation, en s'aidant d'une échelle de gradation des événements indésirable annexée au protocole (Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte – Annexe Q). Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

### 13.5 EVALUATION DE LA CAUSALITE

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité des événements indésirables avec le médicament expérimental, les éventuels traitements associés et la recherche.

En l'absence d'informations sur la causalité de la part de l'investigateur effectuant la notification, le promoteur devrait consulter celui-ci et l'encourager à émettre un avis à cet égard.

Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables. L'évaluation de la causalité établie par l'investigateur ne devrait pas être minimisée. Si le promoteur se trouve en désaccord avec l'évaluation de la causalité fournie par l'investigateur, l'avis de l'investigateur et du promoteur devraient tous deux être joints au rapport.

## 13.6 MODALITES ET DELAIS DE DECLARATION PAR L'INVESTIGATEUR

### 13.6.1 Modalités de déclaration

Afin de respecter la réglementation en vigueur concernant la déclaration des effets indésirables graves aux autorités de santé, l'investigateur s'engage à documenter l'événement, à respecter les délais de notification, à fournir toutes les informations nécessaires à l'analyse de cet événement.

Tout événement indésirable grave (EIG) doit être déclaré **immédiatement et au plus tard dans les 24 heures** après la connaissance de l'EIG au promoteur par l'investigateur. L'investigateur envoie sa déclaration au promoteur en complétant dans le CRF électronique la section "Déclaration initiale d'événement indésirable grave". Une alerte est envoyée immédiatement au CMG (Inserm SC10-US019) et au service de pharmacovigilance de l'ANRS.

L'investigateur envoie également, immédiatement et au plus tard dans les 24 heures après en avoir eu connaissance, les copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents, **sans omettre de rendre ces documents anonymes et d'inscrire sur chaque page l'identifiant dans l'essai (numéro et code) du participant** :

- par fax au 33.1.45.59.51.80 ou 33.1.46.58.72.93
- ou par courriel ([catherine.capitant@inserm.fr](mailto:catherine.capitant@inserm.fr))

Le CMG adresse les copies anonymisées des résultats de laboratoires, des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation dans les 24 heures après en avoir eu connaissance par fax ou par courriel, au service de vigilance du promoteur : [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr) ou fax au 01.53.94.60.02.

En cas de panne du système de connexion au CRF électronique, la fiche papier de "Déclaration initiale d'un événement indésirable grave" (fournie lors de l'ouverture du centre investigateur) doit être complétée par l'investigateur et faxée au chef de projet de l'essai, Catherine Capitant (fax n° 33.1.45.59.51.80 ou 33.1.46.58.72.93), **immédiatement et au plus tard dans les 24 heures** après la connaissance de l'EIG. Le CMG se charge d'adresser l'EIG immédiatement par courriel ou par fax au service de vigilance du promoteur : [pharmacovigilance@anrs.fr](mailto:pharmacovigilance@anrs.fr) ou fax n° 33.1.53.94.60.02.

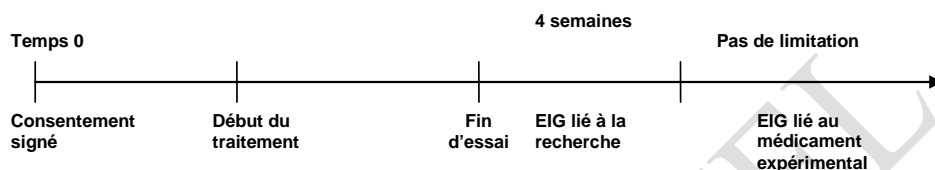
La déclaration initiale doit être suivie de compléments d'informations pertinentes dans les 8 jours en cas d'événement fatal ou menaçant la vie et dans les 15 jours dans les autres cas.

Dès réception de l'alerte EIG (via le CRF électronique ou par fax), le CMG adresse dans les 24 heures ouvrées la déclaration d'EIG par courriel ou par fax au service de vigilance des laboratoires Gilead Sciences selon les conditions établies dans la convention de mise à disposition du produit dans l'essai.

### 13.6.2 Période de déclaration

Tout EIG doit être déclaré:

- A partir de la date de signature du consentement,
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- Jusqu'à 4 semaines après la fin du suivi du participant prévue par l'essai, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche et sans limitation de durée lorsqu'il est susceptible d'être dû au médicament expérimental (il s'agit par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au médicament, tels des cancers ou des anomalies congénitales).



Les événements indésirables graves subis par un participant après la fin de suivi doivent être notifiés au promoteur si l'investigateur a connaissance de ces derniers. L'investigateur n'est pas tenu de suivre activement les participants pour détecter des événements indésirables une fois l'essai terminé, sauf indication contraire dans le protocole.

### 13.7 RISQUES POTENTIELS LIES AU TRUVADA®

Les principaux effets indésirables observés avec le Truvada® lorsqu'il est administré en continu sont des effets gastro-intestinaux légers à modérés, comme des nausées, des diarrhées, des vomissements, des flatulences.

L'insuffisance rénale est un critère de non inclusion. Le traitement sera définitivement interrompu si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.

Le Truvada® peut être responsable d'insuffisance rénale ou de tubulopathie proximale sans insuffisance rénale. L'apparition de tubulopathie en cours d'essai justifiera l'arrêt du traitement.

Le Truvada® peut aussi entraîner une diminution modérée de la densité minérale osseuse au cours des premiers mois de traitement, qui se stabilise cependant au cours du temps.

### 13.8 RAPPORT ANNUEL DE SECURITE

A la date anniversaire de la première autorisation d'essai délivrée par les Autorités de Santé, le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

- La liste des effets indésirables graves susceptibles d'être liés aux médicaments expérimentaux de l'essai incluant les effets graves inattendus et attendus.
- Une analyse concise et critique de la sécurité des participants se prêtant à la recherche.

Ce rapport peut être soumis à l'investigateur coordonnateur pour approbation.

Ce rapport est envoyé aux autorités de santé et aux Comités d'éthique concernés dans les 60 jours suivant la date anniversaire de la première autorisation d'essai, selon la réglementation requise.

Une liste des EIGI survenus dans une autre recherche transmis par les laboratoires Gilead Sciences sera annexée au rapport annuel de sécurité.

## **14. ANALYSES STATISTIQUES**

### **14.1 NOMBRE DE SUJETS**

L'essai est construit comme un essai d'efficacité « classique » avec un test d'une hypothèse nulle d'une efficacité de 0%. Si la différence est significative, on conclut à l'efficacité de la prévention quelle que soit la taille réelle de l'effet. La réduction du risque est estimée par l'intervalle de confiance du risque relatif obtenu dans le test du log-rank de la comparaison des incidences entre les 2 groupes.

Nous avons donc choisi une démarche différente de celle de l'essai iPrEx où l'objectif était de démontrer une efficacité non pas « quelconque » (>0%) mais d'au moins 30%. Il nous a en effet semblé que nous étions encore au stade de démonstration de l'efficacité du concept de la **PrEP à la demande**, et que la preuve d'un bénéfice quel qu'il soit serait intéressant. Si la stratégie s'avérait efficace sur le plan statistique mais insuffisante pour une généralisation de son utilisation en dehors de l'essai, d'autres études devraient être conduites pour améliorer la stratégie de PrEP intermittente proposée.

Le nombre de sujets est calculé dans un schéma en 2 groupes parallèles, Truvada<sup>®</sup> versus placebo, comparant par un test du log-rank les délais de survenue des contaminations dans ces 2 groupes. En faisant l'hypothèse d'un taux de contamination de 3 % par an dans le groupe témoin et d'une réduction de 50 % de ce risque dans le groupe avec intervention (soit un taux de 1,5 % par an), et en estimant à 15% par an la proportion des participants dont le suivi sera interrompu (et censuré dans l'analyse) pour des raisons autres qu'une contamination (arrêt de participation, perdus de vue, etc...), il faut, pour démontrer avec une puissance de 80 % l'efficacité de l'intervention, inclure 951 sujets par groupe suivis pendant 12 à 36 mois selon la date de leur recrutement censé s'étaler sur 24 mois au total. Le nombre d'événements «nécessaires» sera de 64 au total. On inclura 1902 participants au total (nQuery Advisor - version 6.0).

Le risque de perdus de vue sera attentivement surveillé et analysé lors de la phase initiale de l'essai et les solutions envisageables pour le réduire seront proposées.

L'estimation de 15% par an se base notamment sur le taux de suivi à 20 mois de 1 283 personnes participant à une étude de cohorte d'homosexuels masculins qui était de 77 % avec une incidence de l'infection VIH de 5.5 pour 100 années- personnes (31).

### **14.2 ANALYSE INTERMEDIAIRE**

**Paragraphe ajouté à la version du protocole n°7.0 du 13/01/2014 relative à l'amendement 8.**

La version initiale du protocole de l'essai ne prévoyait pas d'analyse intermédiaire. Il n'était en effet pas possible au moment de sa rédaction, sans données préalables sur l'incidence des contaminations ni de l'exposition au traitement de l'essai, de juger de la pertinence d'une analyse intermédiaire pré-définie de l'essai et du moment optimal de sa programmation.

La phase initiale de l'essai nous indique qu'il s'agit bien d'une population à haut risque d'IST qui participe à l'essai, que ce risque ne paraît pas décroître avec le temps de participation et que le taux d'exposition au traitement de l'essai est élevé. L'hypothèse d'une efficacité de plus de 50% de la prophylaxie pré-exposition doit ainsi être envisagée et testée à un stade de l'accumulation des données où la probabilité de conclure est élevée. Une analyse intermédiaire unique est donc programmée lorsque sera atteinte la moitié des événements requis pour l'analyse finale, soit  $n = 32$  contaminations par le VIH. Cette unique analyse intermédiaire utilisera la règle de SJ Pocock qui répartit également le risque sur l'analyse intermédiaire et l'analyse finale ( $p=0.0294$  pour chacune des analyses pour un risque global de 5%). Dans ces conditions, l'analyse intermédiaire devrait permettre de détecter, avec une

puissance d'environ 70%, une réduction de l'incidence de l'infection par le VIH de 3 pour 100 années-patients (bras placebo) à 1 pour 100 années-patients (bras Truvada), c'est à dire de 67%. Avec ces nouvelles hypothèses, l'analyse intermédiaire pourrait avoir lieu lorsqu'un total de 1600 années-patients sera atteint. Cet objectif pourrait être atteint avec un total de 900 participants inclus et un suivi moyen de 2 ans, en prenant en compte les arrêts prématurés.

### 14.3 METHODES STATISTIQUES

#### 14.3.1 Analyse de la phase initiale

L'objectif de cette phase initiale est de s'assurer de la faisabilité du recrutement dans l'essai et de tester le circuit de prise en charge des participants. Elle permettra également d'évaluer le nombre de perdus de vue afin de vérifier le calcul des effectifs prévus.

A la fin de cette première phase, un rapport sera réalisé et adressé au comité indépendant ainsi qu'à l'ANSM et aux laboratoires Gilead.

- Rythme des 300 premières inclusions en regard de l'objectif du recrutement des 1900 participants
- Evaluation du taux de censures des données (estimé à 15 pour 100 années-personne dans le calcul de la taille de l'échantillon)
- Evaluation du circuit de prise en charge des participants
- Evaluation du taux d'arrêts de traitement
- Evaluation de l'observance
- Evaluation de la tolérance
- Estimation très préliminaire de l'incidence globale (les 2 groupes confondus) des contaminations.

#### 14.3.2 Analyse intermédiaire et finale

L'analyse principale s'effectuera en intention de traiter, elle portera sur toutes les données disponibles de l'ensemble des participants randomisés.

Une analyse en intention de traiter modifiée, qui exclura notamment certains sujets (cf paragraphe 14.3.1), sera envisagée.

L'analyse du critère de jugement principal, se fera sans imputation sur les données manquantes.

Une analyse « sous traitement » de l'efficacité sera également réalisée

- en censurant les données des sujets ayant arrêté définitivement le traitement de l'essai mais qui acceptent de continuer le suivi dans le cadre de l'essai, à la date de l'arrêt du traitement de l'essai.
- en censurant les données des sujets dont l'observance du traitement de l'essai aurait baissé en dessous d'un seuil considéré comme insuffisant, à la date où ils ont atteint un niveau d'observance insuffisant selon des seuils prédéfinis.

Par ailleurs, on comparera l'incidence de l'infection VIH en fonction

- de niveaux prédéfinis d'observance du traitement de l'essai,
- de niveaux prédéfinis de l'utilisation des préservatifs
- du recours ou non à un traitement post exposition

Les probabilités cumulées de survenue d'évènements seront estimées par la méthode Kaplan-Meier et elles seront comparées par un test du Logrank ajusté sur le facteur de stratification.

Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne, écart-type, médiane, IQR, minimums et maximums. Les comparaisons de moyennes, de médianes seront réalisées à l'aide de test paramétrique (test t de Student) ou non paramétrique (test de Wilcoxon) si l'hypothèse de normalité n'est pas vérifiée.

Pour les variables qualitatives, nombres et pourcentages par classe ou modalité seront donnés. Les comparaisons de pourcentages seront réalisées par un test du chi-2 ou par un test exact de Fisher si au moins un des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance est inférieur à 5.

Des analyses ajustées sur les critères d'inclusion dont on aura constaté qu'ils sont prédictifs du risque de contamination par le VIH dans l'essai, seront réalisées.

L'analyse sera présentée globalement et par groupe de traitement.

On utilisera des tests bilatéraux au seuil global de risque de première espèce de 5% dans toutes les analyses.

Les analyses sont effectuées à l'aide du logiciel SAS®.

#### 14.4 PLAN D'ANALYSE

Un plan d'analyse statistique détaillé sera établi pour l'analyse finale.

##### 14.4.1 Population d'analyse

Tous les sujets randomisés sont inclus dans l'analyse en intention de traiter.

Dans une éventuelle analyse en intention de traiter modifiée, tous les sujets randomisés sont inclus à l'exception notamment de certains cas :

- . retrait de consentement du sujet à J0 (ou entre la randomisation et J0)
- . sujet pour lequel aucun flacon de traitement de l'essai n'aurait été dispensé
- . toute condition qui contre-indique formellement le traitement à l'essai
- . toute situation où la recherche (question de l'essai) ne s'applique absolument pas
- . preuve de diagnostic d'infection par le VIH à la pré-inclusion (S-4) ou à l'inclusion (J0).

##### 14.4.2 Description des inclusions et du suivi

Les sujets pré-inclus et non inclus dans l'essai seront décrits avec les raisons de non participation et en particulier les raisons des refus de participation.

Seront présentés :

- la disposition des sujets de l'essai (flow chart)
- le nombre de sujets inclus, la courbe des inclusions (évolution du nombre des sujets inclus entre la première et la dernière inclusion)
- le nombre de visites théoriques correspondant au nombre de sujets inclus, le nombre de visites réellement effectuées et le rapport des deux (nombre de visites effectuées/nombre de visites théoriques) sont présentés par groupe.
- la durée cumulée de suivi (somme du temps de participation pour chacun des sujets inclus (différence entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles dans l'essai) et le rapport durée cumulée de suivi/durée cumulée attendue.

#### 14.4.3 Caractéristiques des sujets à la baseline

Les caractéristiques des sujets inclus dans l'analyse seront présentées par groupe de traitement :

- respect, non respect des critères d'admissibilité, raisons de non respect (violations mineures et majeures)
- pays de recrutement
- caractéristiques socio-démographiques (mode de vie, situation professionnelle, situation familiale, vie sociale)
- origine ethnique
- niveau de formation
- consommation d'alcool et de substances psycho-actives
- facteurs de risque sexuels
- statut sérologique pour les hépatites
- statut IST
- circoncision

On vérifiera l'équilibre de la randomisation.

#### 14.4.4 Traitements de l'essai

- nombre, durée, raisons des arrêts de stratégie de traitement
- durée de suivi sous la stratégie de traitement de l'essai

#### 14.4.5 Analyse du critère principal

Le critère principal de jugement est la contamination par le VIH-1 ou 2. Le délai de survenue de la contamination par le VIH est défini par le temps entre la date du J0 et la date de la première preuve diagnostique de l'infection par le VIH-1 ou 2 (positivité des tests combinés de dernière génération VIH-1 +2 ou positivité de la PCR ARN-VIH-1 dans le plasma).

Les probabilités cumulées de contamination par le VIH seront estimées par la méthode Kaplan Meier dans chaque groupe (groupe placebo et groupe traitement antirétroviral «à la demande») et seront comparées par un test du Logrank ajusté sur le pays (test bilatéral, risque  $\alpha=0.05$ ).

#### 14.4.6 Analyse des critères secondaires

##### 14.4.6.1 Evolution des comportements sexuels

La comparaison de l'évolution des comportements sexuels sera réalisée selon les 2 groupes de randomisation et selon le traitement que pensent recevoir les participants. L'évolution des comportements sexuels sera évaluée par les critères suivants :

- . Le nombre et le type de partenaires sexuels
- . Le nombre et le type de rapports sexuels
- . L'utilisation du préservatif lors des différentes pratiques sexuelles au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois)
- . Le nombre de pénétrations anales non protégées au cours des 12 derniers mois.
- . Le recours aux pratiques de réduction des risques au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois): retrait avant éjaculation, positionnement stratégique, séro-choix, choix d'un partenaire circoncis (IST), recours au traitement antirétroviral d'un partenaire, recours au traitement post-exposition.
- . Les consommations de substances psychoactives (alcool, drogues et médicaments détournés) lors du dernier rapport sexuel (évalués tous les 2 mois) et au cours des 12 derniers mois.



- . L'acceptation de l'homosexualité par l'entourage et l'expérience de violences physiques ou verbales vis-à-vis de l'homosexualité.
- . La description des lieux et moyens de rencontres sexuelles et sociales
- . L'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- . La participation aux entretiens de counseling approfondi, aux focus groups.

#### **14.4.6.2 Tolérance générale**

Pour chaque type d'événement, le nombre et le pourcentage de sujets concernés seront également présentés en fonction de l'intensité maximale, et du délai d'apparition.

Le nombre et le pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable sera déterminé en fonction de l'intensité maximale, et du délai d'apparition.

#### **14.4.6.3 Tolérance biologique**

Pour chacun des paramètres biologiques, on déterminera le pourcentage de sujets ayant présenté une anomalie biologique en fonction de l'intensité (Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables). On évaluera l'évolution des paramètres biologiques par rapport à la valeur de baseline.

#### **14.4.6.4 Observance du traitement**

Elle sera évaluée par différentes méthodes :

- . Les auto-questionnaires :
  - Description du nombre et des horaires de prise de traitement au cours de la semaine précédant la dernière prise (recueillis avant ou pendant les visites du protocole et suite aux contacts aléatoires par les accompagnateurs)
  - Recours au traitement lors du dernier rapport sexuel (recueillis avant ou pendant les visites du protocole)
- . Le décompte des unités de traitement rapportées par le participant lors des visites protocolées (par rapport au nombre d'unités de traitement dispensées)
- . Les dosages des antirétroviraux dans les cheveux tous les 4 mois et dans le plasma.

#### **14.4.6.5 Effet du traitement de l'essai sur l'incidence de l'hépatite B**

#### **14.4.6.6 Incidence des autres infections sexuellement transmissibles**

- . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, infection à HPV, herpès

#### **14.4.6.7 Caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés**

- . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
- . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
- . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

#### **14.4.7 Facteurs prédictifs de la contamination par le VIH**

On réalisera une analyse multivariée permettant d'identifier des facteurs prédictifs de la contamination par le VIH.

## **15. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

### **15.1 RESPECT DE LA REGLEMENTATION ET DES RECOMMANDATIONS EN VIGUEUR**

Cet essai sera réalisé conformément au protocole et :

- . à la version la plus récente de la déclaration d'Helsinki ;
- . aux règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, prévues par l'article L1121-3 du code de la santé publique et telles que décrites dans l'annexe de la décision du 24 novembre 2006 ;
- . aux dispositions établies par les directives 2001/20/CE et 2005/28/CE concernant l'application des Bonnes Pratiques Cliniques ;
- . à la loi n°78-17 du 06/01/1978 modifiée en dernier lieu par la loi n°2004-801 du 06/08/2004 dite « Informatique et Libertés » et le décret d'application n°2005-1309 du 20 octobre 2005 complété par la décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence (MR-001) pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales.

L'essai a reçu l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) le 26/08/2011 et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France IV le 29/09/2011 (annexes A et B).

Les investigateurs ou leurs représentants désignés s'engagent à respecter le protocole, en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

### **15.2 AMENDEMENTS AU PROTOCOLE**

Toute modification substantielle fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au Conseil Scientifique de l'essai, au promoteur, puis selon sa portée, pour avis ou information au CPP et autorisation ou information à l'Afssaps. Conformément à l'article R.1123-35 du CSP, les modifications substantielles s'entendent comme celles ayant un impact significatif sur tout aspect de l'essai, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de l'essai, le cas échéant, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de l'essai ou sur les modalités de conduite de l'essai.

Après avis favorable du CPP et le cas échéant autorisation de l'Afssaps, l'amendement est signé par l'investigateur coordonnateur et par le promoteur, de la même façon que la version du protocole approuvée par le(s) comité(s) d'éthique et l'autorité compétente.

Les modifications « non substantielles » c'est-à-dire n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de l'essai que ce soit, ne modifiant pas le sens du protocole, sont communiquées au CPP à titre d'information et tenue à disposition de l'Afssaps auprès du promoteur.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs participant à l'essai. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

### **15.3 CONFIDENTIALITE DES DONNEES**

Les données des participants recueillies dans le cadre de cet essai resteront strictement confidentielles. Seuls les médecins et scientifiques représentants du Promoteur impliqués dans le déroulement de l'essai, ainsi qu'un auditeur mandaté par le promoteur ou représentant des Autorités de Santé, pourront avoir accès aux dossiers médicaux des participants. Ils le feront dans le but d'une vérification de l'exactitude des données collectées, d'audit et/ou d'inspection.

Les données enregistrées à l'occasion de cet essai font l'objet d'un traitement informatisé au SC10-US019 de l'Inserm et à l'unité de pharmacovigilance de l'ANRS dans le

respect de la loi n°78-17 relative à l'Informatique, aux fichiers et aux Libertés du 6 janvier 1978 modifiée notamment par la loi 2004-801 du 6 août 2004 et le décret d'application n°2005-1309 du 20 octobre 2005, complété par la décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence, MR-001, pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales.

Les personnes participant à l'essai seront informées de leurs droits d'accès de rectification et d'opposition conformément à la loi « Informatique et Libertés ».

Les données concernant un participant inclus et nécessaires à l'essai sont reportées dans le dossier source avant d'être saisies dans l'eCRF du participant par l'investigateur ou une personne dûment autorisée, après chaque visite prévue dans le protocole. Seuls sont reportés dans l'eCRF le numéro et le code d'identification du participant. Les copies des résultats des analyses biologiques réalisées dans le cadre du protocole seront anonymisées (numéro et nom de l'essai, numéro et code du participant, date de naissance), datées et signées par l'investigateur ou une personne désignée par lui et ayant les compétences requises, puis adressées par fax et courrier au centre de méthodologie et de gestion. Tout document nécessaire à la documentation d'un événement indésirable grave doit également être anonymisé avant sa transmission (fax ou courrier) au centre de méthodologie et de gestion.

#### 15.4 ASSURANCE

L'Inserm - ANRS, promoteur de cet essai, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile (cf. annexe C) conformément aux dispositions de l'article L 1121-10 du Code de la Santé Publique.

#### 15.5 REDACTION DU RAPPORT FINAL

Le CMG établit le rapport final de l'essai ainsi qu'un résumé de ce rapport final.

Le rapport final et son résumé sont établis conformément aux recommandations issues de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (International Conference for Harmonisation – ICH Topic E3 – Structure and Content of Clinical Study Reports CPMP/ICH/137/95).

- Le rapport final est établi dans un délai d'une année suivant la fin de l'essai (fin prévue ou anticipée). Il est remis à l'ANRS qui le tient à la disposition de l'Afssaps.
- Le résumé du rapport final ou résumé de l'essai est établi dans un délai d'une année suivant la fin de l'essai (fin prévue ou anticipée). Il est adressé à l'Afssaps par l'ANRS dans un délai d'un an suivant la fin de l'essai dans l'ensemble des pays où elle a été menée.

### 16. DEVIATIONS AU PROTOCOLE

#### 16.1 NON RESPECT DU PROTOCOLE

Le motif du non-respect devra être documenté. L'investigateur principal du centre décidera des mesures correctives à prendre en accord avec l'investigateur coordonnateur et le centre de méthodologie et de gestion. Le participant restera inclus dans l'essai et sera suivi jusqu'à la fin de l'essai selon le calendrier prévu dans le protocole.

#### 16.2 NON OBSERVANCE

Le motif de non-observance à l'essai devra être documenté dans le dossier médical et le cahier d'observation du sujet. Le sujet restera inclus dans l'essai et sera suivi jusqu'à la dernière visite prévue par le protocole.

## **17. SURVEILLANCE DE L'ESSAI**

### **17.1 CONSEIL SCIENTIFIQUE**

#### **17.1.1 Composition**

Un Conseil Scientifique fonctionnera selon les procédures ANRS en vigueur.

Le CS est composé des personnes suivantes : Jean-Michel Molina (président), Marc Wainberg, Benoit Trottier, Cécile Tremblay, Jean-Guy Baril, Gilles Pialoux, Laurent Cotte, Antoine Chéret, [Armelle Pasquet](#), Eric Cua, Michel Besnier, Willy Rozenbaum, Christian Chidiac, Constance Delaugerre, Nathalie Bajos, Julie Timsit, Gilles Peytavin, Julien Fonsart, Isabelle Durand-Zaleski, ~~Jean-Pierre Aboulker~~ [Laurence Meyer](#), Bruno Spire, Marie Suzan-Monti, Gabriel Girard, ~~Jean-Marie Le Gall~~, [Daniela Rojas Castro](#) ~~Isabelle Porteret~~, Marie ~~Preau~~ [Préau](#), Michel Morin, David Thompson, Catherine Capitant, Lucie Marchand, Véronique Doré, Marie-Christine Simon, Isabelle Charreau, Joanne Otis, France Lert, un représentant du service pharmacovigilance de l'Inserm-ANRS, et un représentant des laboratoires Gilead (membre non votant).

#### **17.1.2 Rythme des réunions**

Le Conseil Scientifique se réunit avant l'ouverture des sites cliniques, puis régulièrement jusqu'à la fin de l'essai.

Une réunion extraordinaire peut, à tout moment, être convoquée sur décision du président du Conseil Scientifique à la demande du promoteur ou d'un ou de plusieurs de ses membres.

Après chaque réunion, un compte-rendu de séance est rédigé par le chef de projet en collaboration avec le président du Conseil Scientifique. Le compte rendu est diffusé aux membres du Conseil Scientifique et aux personnes invitées lors de la réunion.

#### **17.1.3 Rôle**

Le Conseil Scientifique est chargé d'examiner les problèmes d'ordre scientifique, méthodologique et éthique posés par l'essai. Il en représente l'instance de décision. Il assure l'information de l'ensemble des participants et veille à l'application des règles de publication des résultats.

Il s'assure de la bonne marche de l'essai et du respect du protocole, et vérifie son éthique. Il s'informe auprès du centre de méthodologie et gestion de l'état d'avancement de l'essai et des problèmes rencontrés. Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'essai. En présence d'un rythme d'inclusion trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, d'un trop grand nombre de violations du protocole, ou bien pour raisons médicales et/ou administratives, le Conseil Scientifique prend la décision de modifier ou d'interrompre l'essai.

La valorisation scientifique des données et du matériel de l'essai est de la responsabilité du Conseil Scientifique. Tout projet d'utilisation des données et des échantillons biologiques de l'essai non inscrit dans le protocole, tout projet d'étude complémentaire, qu'il émane de membres du CS ou d'investigateurs extérieurs, devra être soumis par écrit au CS qui rendra un avis sur le plan scientifique, éthique et technique, et le soumettra au promoteur et au président de l'AC concernée. Le projet s'il est accepté fera l'objet d'un amendement au protocole et sera accompagné obligatoirement d'une notice

d'information destinée aux participants ; il ne peut toutefois s'agir que de projets directement liés à cet essai.

Le Conseil Scientifique est responsable de la communication scientifique de l'essai (cf. chapitre 19) et de l'accès aux données et aux échantillons biologiques (cf. chapitre 20). Le Conseil Scientifique valide le rapport annuel de sécurité adressé à l'ANSM et au CPP.

## 17.2 COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT

### 17.2.1 Composition

Un Comité Indépendant jouera un rôle essentiel dans cet essai et fonctionnera selon les procédures ANRS en vigueur, il sera constitué des membres suivants : un statisticien épidémiologiste, Dominique Costagliola, un clinicien, Yazdan Yazdanpanah, un pharmacologue, Anne-Marie Taburet, un chercheur canadien en sciences sociales, Vinh-Kim Nguyen, et un membre d'une association VIH, Corinne Taéron.

### 17.2.2 Rythme des réunions

Le Comité de Surveillance Indépendant se réunit de façon régulière tout au long de l'essai. Le CSI pourra être saisi en cours de l'essai, après accord du Conseil Scientifique, à l'instigation du promoteur, de l'investigateur coordonnateur, du Centre de Méthodologie et de Gestion, ou des autres investigateurs, de toute question relative à l'intégrité scientifique et éthique de l'essai.

### 17.2.3 Rôle

Ce comité a un rôle consultatif pour le promoteur, l'investigateur coordonnateur et le Conseil Scientifique.

Il devra prendre contact avec les comités indépendants des autres essais de PrEP en cours.

Il est chargé de veiller, tout au long de l'essai, à la sécurité et à la protection des participants ainsi qu'à l'intégrité scientifique de l'essai.

Le Comité de Surveillance Indépendant de l'essai, constitué pour les besoins de l'étude, aura accès en cours d'essai aux données et résultats intermédiaires décodés par groupe de traitement, ainsi qu'à toute information justifiant d'infléchir le cours de l'essai.

Il est chargé d'examiner en toute confidentialité les données d'efficacité et de tolérance, et d'éclairer le Conseil Scientifique dans ses décisions de poursuite ou d'interruption de l'essai. Il peut solliciter une analyse statistique intermédiaire.

Il sera en particulier chargé d'une vigilance particulière sur la survenue d'infections par le VIH avec des résistances aux antirétroviraux.

Une charte des données qui seront revues et analysées régulièrement par le comité indépendant sera établie lors de la première réunion entre le comité indépendant et le conseil scientifique avant le début de l'essai.

Les avis du comité de surveillance indépendant sont transmis par écrit au promoteur et au président du Conseil Scientifique. Le promoteur transmet ces avis régulièrement au CPP et aux autorités administratives compétentes dont l'Afssaps, ainsi que dans le cadre du rapport de tolérance annuel de l'essai. Une copie est transmise au chef de projet du Centre de Méthodologie et de Gestion pour archivage.

## 17.3 CENTRE DE METHODOLOGIE ET DE GESTION DE L'ESSAI

Le promoteur, l'**Inserm - ANRS**, mandate le Centre de Méthodologie et de Gestion, le Service Commun n°10 (SC10 - US019) de l'Inserm (~~directeur-directrice~~ : [Laurence MeyerJean-Pierre Aboulker](#)) pour la gestion de l'essai.

Le SC10-US019 apporte son expertise scientifique et technique en recherche biomédicale et est responsable de la mise en œuvre de l'essai dans le respect de la réglementation en vigueur et des Bonnes Pratiques Cliniques. A ce titre, il sera dépositaire de l'ensemble des données de l'essai dont il devra garantir l'intégrité et la validité.

L'équipe projet est composée d'un méthodologiste, d'un chef de projet, d'un statisticien, d'un data manager, d'attachés et assistants de recherche clinique.

En pratique, l'équipe projet du SC10-US019 chargée de l'essai réalise la mise en place de l'essai, le monitoring des données de l'essai selon un plan de monitoring pré-établi (cf. chapitre 18.2), la constitution et la gestion de la base de données et l'analyse statistique des données (l'analyse des autoquestionnaires socio-comportementaux sera réalisée par l'unité Inserm 912 – ORS PACA). Elle coordonne le fonctionnement des centres investigateurs (services cliniques, pharmacies hospitalières, et laboratoires d'analyses biologiques rattachés). Elle informe régulièrement le Conseil Scientifique du déroulement de l'essai, prépare les réunions du Conseil Scientifique, du Comité de Surveillance Indépendant de l'essai et les assemblées générales des investigateurs. Elle participe activement à la communication et à la publication des résultats de l'essai.

## **18. CONTROLE ET GESTION DES DOCUMENTS ET DONNEES DE L'ESSAI**

### **18.1 TRANSMISSION DES DONNEES AU CENTRE DE GESTION DE L'ESSAI**

Les données sont recueillies dans le CRF électronique sous la responsabilité de l'investigateur principal de chaque centre.

Un ensemble de consignes, facilitant le remplissage du CRF électronique, la gestion et la logistique de l'essai est mis à disposition de l'investigateur à l'ouverture du centre.

Toutes les sections du CRF électronique doivent être complétées à partir du dossier médical par le médecin investigateur ou son représentant nommé désigné au fur et à mesure des visites (toutefois, les données recueillies restent sous la responsabilité du médecin investigateur principal du centre).

Les sections du CRF électronique relatives à chaque visite doivent être complétées dans un délai de 10 jours après la visite du participant.

Les copies anonymisées des résultats des examens cliniques ou biologiques doivent également être adressées par courrier ou par fax à l'ARC ou au chef de projet du Centre de Méthodologie et de Gestion dans un délai de 10 jours après la visite du participant. Ces copies doivent être signées et anonymisées par le numéro et le nom de l'essai, le code et le numéro du participant et porter la mention de la date et signature de l'investigateur ou d'une personne désignée par lui et ayant les compétences requises. En cas de sérologie VIH positive, les résultats doivent être transmis dès que possible au Centre de Méthodologie et de Gestion (dans un délai de 4 jours au maximum).

En fin d'essai, tout matériel non utilisé sera récupéré ou détruit par l'ARC lors d'une visite de clôture de l'essai dans le centre.

### **18.2 VISITES DE MONITORAGE**

L'essai est monitoré par des visites sur sites, des transmissions de courriers et de télécopies, et des appels téléphoniques réguliers.

Dans chaque centre investigateur, le chef de projet ou l'attaché de recherche clinique du SC10-US019 effectue systématiquement une visite de mise en place de l'essai, des visites régulières de monitoring en cours d'essai et une visite de clôture du centre en fin d'essai. Ces visites concernent le service clinique, la pharmacie hospitalière et le laboratoire

responsable de la réalisation des biothèques. Une première visite de monitoring sera réalisée dans un délai raisonnable après la première inclusion dans chacun des centres. Tout au long de l'essai, le plan de monitoring sera adapté en fonction des besoins, notamment pour augmenter la fréquence des visites dans les sites qui rencontrent des difficultés dans la conduite de l'essai.

Les visites en cours d'essai ont pour objet de vérifier que :

- l'essai se déroule conformément au protocole et aux Bonnes Pratiques Cliniques et en particulier :

- que les consentements éclairés ont bien été datés et signés par l'investigateur et par le participant, avant la réalisation de tout examen requis par le protocole ;
- que tous les événements indésirables graves ont bien été déclarés.

- les données recueillies dans le cahier d'observation sont conformes aux dossiers sources.

Les données des personnes se prêtant à l'essai sont consultées dans le respect de la confidentialité et du secret professionnel.

La vérification porte sur :

- 100% des données réglementaires : consentement éclairé et événements indésirables graves ;
- 100% des données suivantes : identification des sujets, critères d'admissibilités, dates de début et de fin de participation à l'essai, dates des visites, sérologies VIH, VHB, VHC, événements indésirables, traitements prophylactiques de l'infection par le VIH-1, décompte des comprimés restant dans les flacons rapportés par les participants.

### **18.3 AUDIT DU PROMOTEUR ET INSPECTION DES AUTORITES DE SANTE**

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes de l'essai et des systèmes audités. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de l'essai, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Dans le même but, une inspection peut être réalisée, à tout moment, par des représentants des autorités de santé compétentes.

En signant le présent protocole, l'investigateur autorise l'accès aux dossiers de l'essai et aux dossiers médicaux aux auditeurs mandatés par le promoteur et aux inspecteurs des autorités de santé.

Les auditeurs ou inspecteurs sont liés par le secret professionnel et ne peuvent en aucun cas divulguer les informations à caractère personnel qu'ils seront amenés à connaître.

### **18.4 ARCHIVAGE ET STOCKAGE DES DOCUMENTS A LA FIN DE L'ESSAI**

Tous les documents relatifs à l'essai seront archivés pendant 15 ans après la fin de l'essai par les centres investigateurs et le promoteur.

Les exemplaires des consentements destinés au promoteur seront conservés dans une enveloppe scellée par centre investigateur sur laquelle y sera rapportée l'identification des participants du centre correspondant.

Les investigateurs s'assureront que les dossiers sources, et notamment les dossiers médicaux, soient disponibles pendant cette période d'archivage de l'essai.

Aucun document de l'essai ne devra être détruit par un centre investigateur après ce délai sans un accord préalable écrit du promoteur ou de son représentant.

## **19. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES**

Toute communication écrite ou orale à partir des données de l'essai devra recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et du CS de l'essai dans le respect des contrats passés entre le promoteur et les laboratoires pharmaceutiques. Le CS recevra du CMG, responsable de l'analyse statistique de l'ensemble des données générées par l'essai, en application du protocole et de ses amendements, un rapport écrit qui lui sera soumis pour accord.

Le Conseil Scientifique désigne le ou les comités de rédaction chargés de préparer les articles et communications scientifiques à partir du rapport établi par le CMG.

La version finale des articles et communications scientifiques doit être approuvée par le conseil scientifique. Le CS veillera, le cas échéant, à l'application des clauses particulières figurant dans le contrat entre l'ANRS et les partenaires industriels au sujet de la publication des résultats de l'essai.

## **20. ACCES AUX DONNEES ET AUX ECHANTILLONS BIOLOGIQUES**

L'ensemble du matériel collecté en application du protocole, c'est-à-dire les données de l'essai et les échantillons biologiques, est placé dès le début de l'essai sous la responsabilité du CMG qui assure la méthodologie et la gestion de l'essai. Il reste sous sa sauvegarde pendant tout l'essai et au-delà pour les données de l'essai, après dissolution du Conseil Scientifique, sauf disposition contraire prise par l'ANRS. Toute utilisation du matériel biologique dans le cadre de l'essai non inscrite dans le protocole, ses annexes et amendements devra faire l'objet d'une demande selon les modalités décrites au chapitre 17.1 (Conseil Scientifique).

A la fin de l'essai c'est à dire à la date anniversaire de la date fixée par le conseil scientifique (cf. paragraphe 10.7), les échantillons biologiques conservés par l'Etablissement français du sang de Beynost (cf. chapitre 11) pour le compte de l'ANRS seront intégrés à la collection d'échantillons biologiques autorisée, sauf opposition exprimée par chacun des participants. Les échantillons ne seront alors plus à la disposition du SC10-US019 ou du conseil scientifique, mais seront sous la responsabilité de l'ANRS.

Le transfert de toute ou partie de la base de données de l'essai aux industriels sera à réaliser, s'il y a lieu, selon les termes du contrat de collaboration à l'essai signé entre ces partenaires et l'ANRS avant le démarrage de l'essai.

## **21. OBLIGATIONS DES INVESTIGATEURS**

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques visant à garantir la qualité de l'essai, chaque investigateur s'engage à :

- respecter les droits des participants et garantir leur sécurité et leur bien-être,
- assurer sa disponibilité et celle de son équipe,
- assurer que ses possibilités de recrutement sont compatibles avec la réalisation de l'essai,
- prendre la responsabilité d'organiser les structures techniques pour la mise en place des circuits spécifiques à l'essai (consultations, prélèvements) et l'archivage des documents pendant la durée de l'essai et pendant 15 ans après la fin de l'essai,
- recueillir et archiver en lieu sûr le consentement écrit des participants,
- assurer le respect du protocole et veiller à la qualité du recueil des données dans le



- cahier d'observation et leur transmission régulière au SC10-US019 dans les délais préconisés (10 jours après la visite du participant) et selon les modalités définies par le SC10-US019,
- informer immédiatement le SC10-US019 en cas d'événement indésirable grave survenant au cours de l'essai, selon les modalités décrites dans le protocole (cf. chapitre 13.6),
  - permettre le monitoring régulier de l'essai par un représentant du SC10-US019 qui doit avoir accès aux documents-source des participants pour validation des données recueillies dans les cahiers d'observation. A tout moment, le chef de projet ou l'investigateur coordonnateur peuvent être contactés pour toute question relative au protocole, à son application pratique ou aux conduites à tenir devant certains événements,
  - accepter l'audit éventuel de l'essai directement par le promoteur ou avec son autorisation par d'autres organismes,
  - accepter l'inspection de l'essai par les Autorités de Santé qui y sont autorisées.

## **22. ETUDES ANCILLAIRES**

Dans le cadre de cet essai, plusieurs études spécifiques seront réalisées sur des sous-groupes de sujets:

### **22.1 ETUDE PHARMACOCINETIQUE DU FTC ET DU TDF AU NIVEAU DU PLASMA, DU SANG TOTAL, DES PBMC, DE LA SALIVE ET DU TISSU RECTAL (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 12 volontaires).**

Cette étude ancillaire sera proposée aux participants lors de la pré-inclusion dans l'étude principale. Cette étude pharmacocinétique sera réalisée avant la randomisation des sujets dans l'essai. Elle se déroulera sur 3 semaines.

Les sujets volontaires se verront proposer des prélèvements sanguins, salivaires à plusieurs temps (0, 30 min, 1, 2, 4, 8, et 24h) après une prise unique de 2 comprimés de Truvada<sup>®</sup>, ainsi que 2 séries de biopsies rectales par volontaire, une série (8 biopsies) avant la prise du médicament et une série (6 biopsies) à l'un des temps après la prise des 2 comprimés (semaine 1). Des prélèvements sanguins supplémentaires seront effectués les semaines 2 et 3, à raison d'un prélèvement sanguin 2 jours par semaine (soit 4 prélèvements sanguins supplémentaires).

Cette étude vise à mesurer les concentrations de TDF et FTC dans les biopsies rectales à différents temps après la prise d'un comprimé de Truvada<sup>®</sup>, à les comparer aux taux dans le plasma, le sang total, les PBMC et dans la salive (cf. annexe K).

### **22.2 ETUDE DE LA PERMISSIVITE AU VIH-1 DES TISSUS RECTAUX**

Une étude sera réalisée pour mesurer l'inféctabilité des tissus rectaux par le VIH en fonction des concentrations observées de TDF et FTC à partir des biopsies rectales effectuées dans l'étude pharmacocinétique (cf. annexe L).

### **22.3 ETUDE DE LA CYTOLOGIE ANALE ET DE LA DETECTION DES HPV**

L'objectif de cette étude sera de réaliser une cytologie anale chez 200 participants et de décrire les caractéristiques de l'infection HPV dans cette population. La réalisation de frottis cytologiques anaux contribuera à la détection de lésions, permettra d'étudier la relation entre l'infection HPV et la cytologie anale et peut-être d'estimer la valeur positive prédictive d'une détection des HPV à haut risque sur le développement de lésions (cf. annexe I).

#### **22.4 ETUDE DES CONCENTRATIONS DES ANTIRETROVIRAUX DANS LE SANG ET LES CHEVEUX DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH**

Ces concentrations (prélèvements réalisés à la visite la plus proche de l'infection par le VIH) seront comparées aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin (cf. annexes J et R).

#### **22.5 ETUDE ECONOMIQUE**

Les résultats seront présentés en coût par contamination évitée (données de l'essai) et en coût par année de vie gagnée et par QALY (données de l'essai et modèle). La stratégie de référence dans les deux cas sera l'absence de PrEP (cf. annexe M).

#### **22.6 ETUDE SOCIO-COMPORTEMENTALE (VOLET QUALITATIF)**

Une étude qualitative sera réalisée pour explorer **les motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants) (cf. annexe F).

#### **22.7 ETUDE DES VARIANTS MINORITAIRES DE LA RESISTANCE AUX NRTIS**

Une étude des variants minoritaires de la résistance au NRTIs sera réalisée à la fin de l'essai chez les sujets infectés par le VIH (cf. annexe N).

#### **22.8 ETUDE DU ROLE DES MARQUEURS GENETIQUES SUR LE RISQUE D'INFECTION VIH**

Le rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux sera évalué par une étude cas-témoin à la fin de l'essai (cf. annexe O).

#### **22.9 ETUDE DU TRANSCRIPTOME CHEZ LES SUJETS EXPOSES NON INFECTES ET INFECTES**

Cette étude cherchera à identifier des **signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés dans une étude cas-témoin à la fin de l'essai (cf. annexe P).

### **23. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, et al. Population based HIV incidence in France 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2010; 10:682-7.
2. Cazein F, Lot F, Pillonel J, et al. Surveillance de l'infection à VIH-Sida en France, 2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2010, 45-46 : 467-72.
3. Velter A, Barin F, Bouyssou A, et al. Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, Prevagay 2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2010, 45-46 : 464-66.
4. Boulos D, Yan P, Schanzer D et al. Estimation of HIV prevalence and incidence in Canada. *Can Commun Dis Rep* 2006, 32 :165-74.
5. Alary, M., et al. Persistent Increase in Risky Sexual Behaviour but Stable Seroincidence Among MSM in Montréal. (CAHR, Abstract 202) *Can J Infect Dis* 2003; 14:42A
6. Lavoie, E., et al. Determinants of HIV Seroconversion Among Men Who Have Sex With Men in a Low HIV Incidence Population in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapies Sexually Transmitted Diseases, January 2008, 35, 25-29.
7. Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec. Année 2009. Faits saillants. Accessible à [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section documentation, rubrique publications. Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010.
8. Youle M, Wainberg MA. Pre-exposure chemoprophylaxis as an HIV prevention strategy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2003, 2, 102-5.
9. Peterson L et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: A phase 2, double-blind randomized placebo-controlled trial. *PLOS Clinical trials* 2007 2 (5) e27
10. Guest G, Shattuck D, Johnson L et al. Changes in sexual behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sexually Transmitted Diseases* 2008, 12:1002-8.
11. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Forhlich J, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV-infection in women. *Science* 2010, 329:1168-74.
12. Grohskopf L, Gvetadze R, Pathak S, et al. Preliminary analysis of biomedical data from the phase II clinical safety trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (Prep) among US men who have sex with men. Presented at the XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010 Vienna Austria. FRLBC102.
13. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*, 2010;363:2587-99.
14. Wainberg M. Drugs that prevent HIV infection. *Nature* 2011, 469: 306-7.
15. FHI statement on the Femp-prep HIV prevention study. April 18, 2011. accessed on April 24 at [www.fhi.org](http://www.fhi.org)
16. Garcia-Lerma et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily of intermittent prophylaxis with Emtricitabine and tenofovir. *PLOS Medicine* 2008, 5 : 291-299.
17. Garcia-Lerma et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Science Translational Medicine*, 2010; 2; 14ra4

18. Garcia-Lerma et al. Efficacy of intermittent prophylaxis with tenofovir and emtricitabine against rectal SHIV transmission in macaques and relationship to systemic and mucosal drug levels. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 83.
19. Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodoro F, Puig J, et al. 2005. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 1907-1914
20. Wang LH, Begley J, St Claire RL 3rd, Harris J, Wakeford C, et al. (2004). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of Emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20 :1173-1182
21. Hawkins T, Veikley W, St Claire RL3rd, Cuyer B, Clark N, et el. (2005). Intracellular pharmacokinetics of tenofovir diphosphate, carbovir triphosphate and lamivudine triphosphate in sujets receiving triple-nucleoside regimens. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 39 : 406-411
- 22 . Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Extracellular and intracellular tenofovir DF and emtricitabine exposure in mucosal tissue after a single dose of fixed-dose TDF/FTC : implications for pre-exposure prophylaxis. Presented at the XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010 Vienna Austria. THBS0305.
23. Liu A, Vittinghoff E, Gandhi M, et al. Validating measures of tenofovir drug exposure in US pre-exposure prophylaxis trial. Presented at the 17<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. February 16-19, 2010, San Francisco CA, USA. Abstract 86.
24. Liu A. Validating measures of tenofovir drug exposure in a US pre-exposure prophylaxis trial. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 86.
25. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Oct;8(10):1079-92.
26. Jackson JB et al. A phase I/II of nevirapine for pre-exposure prophylaxis of HIV-1 transmission in uninfected subjects at high risk. *AIDS* 2003, 17 , 547-553.
27. Musoke P, Guay LA, Bagenda D, Mirochnick M, Nakabiito C, Fleming T, et al. A phase I/II study of the safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1 infected pregnant Ugandan women and their neonates (HIVNET 006). *AIDS* 1999, 13 : 479-486
28. Mirochnick M, Fenton T, Cagnier P, Pav J, Gwynne M, Siminski S, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women in their neonates. *J Infect Dis* 1998, 178 : 368-374
29. Lamson MJ, Cort S, Sabo JP, MacGregor TR, Keirns JJ. Effects of gender on the single and multiple dose pharmacokinetics of nevirapine. *Pharmacol Res* 1195, 12 : S101
30. Pozniak al et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve sujets J. of *AIDS* 2006, 5, 535-40.
31. Veazey R, et al. Protection of rhesus macaques from vaginal infection by maraviroc, aninhibitor of HIV-1 entry via the CCR5 coreceptor. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 84LB.

32. Brown K, et al. Antiretroviral for prevention. Maraviroc exposure in the semen and rectal tissue of healthy male volunteers after single and multiple dosing. Presented at the 17th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, Feb 16-19, 2010 San Francisco, CA, USA abstract 85.
33. Wimonasate W. et al. – Successful start of a preparatory HIV cohort study among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand : preliminary baseline, follow-up and HIV incidence data, XVII International AIDS CONFERENCE 3-8 August 2008 Mexico City abstract MOACO 105.
34. F. Van Griensen – Sex predictability, sex spacing and the feasibility of intermittent pre-exposure chemoprophylaxie (iPrEP) to prevent HIV infection among men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thaïlande – XVII International AIDS CONFERENCE 3-8 August 2008 Mexico City, abstract LPPE 1164
35. A dose escalation study of tenofovir DF in HIV-infected patients. Gilead 601 study. Data on file Gilead.
36. The Temaa ANRS 12109 study group. Tolerance and viral resistance after single dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. AIDS 2009, 23: 825-33.
37. Dominguez S, Ghosn J, Peytavin G, et al. Efficacy and safety of tenofovir double dose in treatment experienced HIV-infected patients. The TENOPLUS study. J Med Virol 2007, 79; 105-10.
38. Duval X, Peytavin G, Breton G, et al. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-infected patients treated with indinavir/ritonavir combination. AIDS 2007; 21: 106-8.
39. Pruvost A, Théodoro F, Agrofoglio L, Negredo E, Bénech H. Specificity enhancement with LC-positive ESI-MS/MS for the measurement of nucleotides: application to the quantitative determination of carbovir triphosphate, lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate in human peripheral blood mononuclear cells. J Mass Spectrom. 2008 ;43:224-33.
40. Pavie J, A. Rachline, B. Loze, L. Niedbalski, W. Rozenbaum, JM Molina and F. Simon.. Sensitivity of Five Rapid HIV Tests on Oral Fluid or Finger-Stick Whole Blood: A Real-Time Comparison in a Healthcare Setting. PLoS One. 2010 Jul 19;5(7):e11581
41. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM Jr et al. Project RESPECT study group. Efficacy of risk reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases; a randomized trial. JAMA 1998, 280:1161-7.
42. Department of Health and Human Services. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. December 17, 2010, 59;RR-12.
43. Baeten J, Celum C. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention among heterosexual African men and women : the Partners PrEP Study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy; July 17-20, 2011. Abst. MOAX0106.
44. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Smith DK et al. Daily oral antiretroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active young adults in Botswana : results from the TDF-2 study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy; July 17-20, 2011. Abst. WELBC01.

## ANNEXES

- Annexe A : Avis Comité d’Ethique
- Annexe B : Autorisation des Autorité Compétente
- Annexe C : Assurance
- Annexe D : Note d’information des participants et formulaire de recueil du consentement
- Annexe E : Référentiel pour le counseling dans l’essai ANRS IPERGAY
- Annexe F : Etude socio-comportementale - Grilles thématiques des entretiens qualitatifs - Déroulement des inclusions
- Annexe G : Dépistage et prise en charge des IST au cours de l’essai
- Annexe H : Conduite à tenir en cas d’accident d’exposition au VIH
- Annexe I : Etude de la cytologie anale et de la détection des HPV
- Annexe J : Mesure des concentrations capillaires
- Annexe K : Protocole de l’étude pharmacocinétique
- Annexe L : Protocole de l’étude de la perméabilité au VIH-1 des tissus rectaux
- Annexe M : Etude économique
- Annexe N : Protocole de l’étude des variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH
- Annexe O : Protocole de l’étude du rôle des marqueurs génétiques sur le risque d’infection par le VIH et les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux
- Annexe P : Protocole de l’étude du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés.
- Annexe Q : Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l’adulte
- Annexe R : Biothèques, calendrier des biothèques dans l’essai ANRS IPERGAY
- Annexe S : Liste des centres investigateurs pressentis pour la phase initiale

## ANNEXE A : AVIS COMITE D'ETHIQUE

**Comité  
de  
Protection  
des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tel : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
[cpp.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpp.iledefrance4@orange.fr)

**Président :**  
Pr O. CHASSANY  
**Vice-présidente :**  
Mme C. MASCRET  
**Secrétaire général :**  
Pr L. MIRO  
**Secrétaire général adjoint :**  
Pr P. CHAUMET RIFFAUD  
**Trésorier :**  
J-P CESARINI

**Membres du Comité:**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
P. CHAUMET-RIFFAUD  
J-P. CESARINI  
M-H DIZIER  
D. SMADJA  
C. CAEN  
B. PAPP  
E. CAROSELLA  
F. ADNET  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
I. DEBRIX  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK  
**Collège II**  
**Questions éthiques**  
L. MIRO  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
**Assoc. de maladies et  
d'usagers**  
M. TROUGOUBOFF  
M. BERNARD-HARLAUT

Paris, le 29 septembre 2011

ANRS  
Mme Lucie MARCHAND  
101, rue de Tolbiac  
750 13 Paris

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. AFSSAPS :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a été saisi en date du 28 juillet 2011 (date de recevabilité) d'une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antiretroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada. »**

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 28 juillet 2011 et a émis un demande motivée d'informations complémentaires.

**Membres présents :** M M. Borand (II), Dr E. Carosella (I), Mme M. Astrie-Bellick (I), Mme M. Bernard-Harlaut (II), Mme C. Mascret (II), M J.C Krzywkowski (II), Pr F. Adnet (I), Dr J.P Cesarini (I), Dr P. Chaumet-Riffaud (I), M L. Miro (II).

Le Comité a ré-examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 29 septembre 2011  
**Membres présents :** M M. Borand (II), Dr E. Carosella (I), Mme M. Astrie-Bellick (I), Mme M. Bernard-Harlaut (II), Mme C. Mascret (II), M P.A Dumas (II), Pr F. Adnet (I), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Pr O. Chassany (I), Mme M. Trougouboff (II), Mme B. Lehmann (I), M B. Papp (I), Dr D. Smadja (I), Pr L. Miro (II), Dr D. Smadja (I).

**Les informations complémentaires ayant été fournies,  
le Comité émet un avis favorable en date du 29 septembre 2011.**

**Motivation de l'avis :**

- Il s'agit d'une alternative thérapeutique potentiellement utile.
- Le rapport bénéfice/risque est favorable et la méthodologie adéquate.
- La note d'information et le consentement sont appropriés et compréhensibles

Pr Olivier CHASSANY  
Président

- Courrier de demande d'avis du 01/07/2011
- Formulaire de demande d'avis du 01/07/2011
- Document additionnel du 01/07/2011
- Reçu EudraCT
- Protocole version 3.0 du 01/09/2011
- Résumé version 3.0 du 01/09/2011
- RCP Truvada 200mg/245mg comprimés pelliculés du 26/11/2010
- Notice d'information et consentement version 3.0 du 01/09/2011
- Note d'information et consentement sous-étude pharmacocinétique version 3.0 du 01/09/2011
- Attestation d'assurance du 29/06/2011
- Justification de l'adéquation des moyens
- Liste des investigateurs version 1.0 du 01/07/2011 + CV
- Questionnaire Ipergay (inclusion ; M2-M10--M14-M16...; M12-M24) version du 13/07/2011
- Votre courrier de réponse du 01/09/2011
- Courrier de Pr Molina du 31/08/2011
- Modifications apportées au protocole version 1.0 du 01/07/2011

**Comité  
de  
Protection  
des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 12

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tel : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
ou.illedefrance4@orange.fr

**Président :**  
Pr O. CHASSANY  
**Vice-présidente :**  
Mme C. MASCRET  
**Secrétaire général :**  
Pr L. MIRO  
**Secrétaire général adjoint :**  
Pr P. CHAUMET RIFFAUD  
**Troisième :**  
J-P CESARINI

**Membres du Comité:**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
P. CHAUMET-RIFFAUD  
J-P. CESARINI  
M-H DIZIER  
D. SMADJA  
C. CAEN  
B. PAPP  
E. CAROSELLA  
F. ADNET  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMAN  
I. DEBRIX  
**Infirmiers**  
C. DELETOI-LE-LANDRE  
M. ASTRUC-BELICK  
**Collège II**  
**Questions éthiques**  
L. MIRO  
J.-C. KRZYWIKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
V. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
**Assoc. de maladies et  
d'usagers**  
M. TROUGOUBOFF  
M. BERNARD-HARLAUT

Paris, le 26 janvier 2012

ANRS  
Mme Lucie MARCHAND  
101, rue de Tolbiac  
750 13 Paris

**Amendement**

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. APSSAPS :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 09 novembre 2011 concernant le projet de recherche intitulé :


**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada. »**

Cet amendement a pour but la validation des documents remis aux participants de l'essai avant leur diffusion.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 24 novembre 2011 et a émis une demande motivée d'informations complémentaires.

**Membres présents :** Mme M. Trougouboff (I), M B. Papp (I), Dr J-P. Cesarini (I), Me C. Deletaille (I), Mme L. Lacoste (I), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Dr G. Caen (I), Dr D. Smedja (I), Mme M-H Dizier (I), Mme C. Mascret (I), Mme M. Bernard-Harlaut (II).

**Les informations complémentaires ayant été fournies le Comité émet un avis favorable à l'amendement**

  
Pr Olivier CHASSANY  
Président

- Votre courrier du 09/11/2011
- Documents pour les participants
- Votre courriel de réponse du 20/01/2012



**Comité  
de  
Protection  
des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Mme L. DA SILVA  
Tel : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
cpp.iledefrance4@orange.fr

**Président :**  
Pr O. CHASSANY  
**Vice-présidente :**  
Mme C. MASCRET  
**Secrétaire général :**  
Pr L. MIRO  
**Secrétaire général adjoint :**  
Pr P. CHAUMET RIFFAUD  
**Trésorier :**  
J-P CESARINI

**Membres du Comité:**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
P. CHAUMET-RIFFAUD  
J-P. CESARINI  
M-H DIZIER  
D. SMADJA  
C. CAEN  
B. PAPP  
E. CAROSELLA  
F. ADNET

**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
I. DEBRIX  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
L. MIRO

J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE

**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY

**Assoc. de maladies et  
d'usagers**  
M. TROUGOUBOFF  
M. BERNARD-HARLAUT

Paris, le 29 mars 2012

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101, rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

**Amendement n°2**

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. AFSSAPS :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 09 février 2012 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

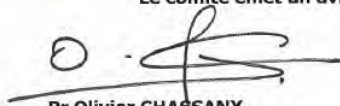
Cet amendement porte sur :

- le changement de la promotion de l'essai. ANRS est devenue une agence autonome de l'INSERM au 01/01/2012.
- La suppression des pays dans le titre
- L'ajout d'une sous étude
- La rectification de l'annexe G et de l'annexe K
- L'ajout du Pr Chidiac et la suppression du Dr Gallien dans le conseil scientifique.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 29 mars 2012.

**Membres présents :** Pr O. Chassany (I), Pr P. Chaumet-Riffaud (I), Dr J-P. Cesarini (I), Mme M-H Dizier (I), Mr B. Papp (I), Dr D. Smadja (I), Mme B. Lehmann (I), Mme C. Deletoille (I), Mme L. Lacoste (II), Mme C. MASCRET (II), Mme M. Bernard-Harlaut (II).

**Le comité émet un avis favorable à l'amendement n°2.**



**Pr Olivier CHASSANY**  
**Président**

- Votre courrier de demande d'avis du 09/02/2012
- Votre courrier de complément d'information du 12/03/2012
- Modifications apportées à la note d'information version 4.0 du 08/02/2012
- Attestation d'assurance du 16/03/2012 (titre modifié)
- Formulaire de demande de modification du 08/02/2012
- Courrier de Pr Molina du 10/02/2012
- Request for authorisation of a clinical trial non daté
- Protocole version 4.0 du 08/02/2012
- Documents relatifs au changement de promotion
- Notice d'information et consentement version 4.0 du 08/02/2012
- Résumé version 4.0 du 08/02/2012
- CD ROM

**Comité  
de  
Protection  
des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du côté Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Mme L. DA SILVA  
Tél. : 01.47.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
cop. [ledafrance4@orange.fr](mailto:ledafrance4@orange.fr)

**Président :**  
Pr P. CHAUMET-RIFFAUD  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELICK  
**Secrétaire générale adjointe :**  
Mme B. LEHMANN  
**Treasorier :**  
Pr O. CHASSANY  
**Treasorière adjointe :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
P. CHAUMET-RIFFAUD  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmiers**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZANKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHIER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF

Paris, le 29 juin 2012

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
101 rue de Tolbiac  
75013 PARIS

**Amendement n°3**

Ref. du CPP : <b>2011/26</b>	Ref. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Ref. AFSSAPS :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 14 Juin 2012 concernant le projet de recherche intitulé :

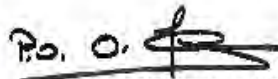
**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

Cet amendement a pour objectif la mise en place de documents de communication pour le recrutement dans l'essai.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 28 juin 2012.  
Membres présents : Pr O. Chassany (I), Dr J.-P. Cesarini (I), Dr E. Carosella (I), Dr S. Klouche (I), Mme C. Deletoille (I), Pr F. Adnet (I), Mme M. Astrie-Belick (I), Mme L. Lacoste (II), Mr M. Borand (I), Mme C. Mascret (II), Mr P. A. Dumas (II), Mme M. Trougouboff (II).

**Le Comité émet un avis favorable à l'amendement n°3.**

**P.S. :** Vous devez supprimer le nom des pays (France et Canada) sur tous vos courriers et documents. L'amendement n°2 portait entre autre sur la « suppression des pays dans le titre ».



**Pr Philippe CHAUMET-RIFFAUD**  
Président

- Votre courrier du 14/06/2012  
 Document de communication (A de au recrutement)  
 Document de communication « Le b.a. ba » (synthèse note d'information/consentement)

**Comité de  
Protection des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Mme I. JA SILVA  
Tél. : 01.42.38.92.89  
Fax : 01.42.38.92.98  
ppe.iledelfrance4@orange.fr

**Président :**  
Dr J.-P. CESARINI  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELICK  
**Secrétaires générales  
adjointes :**  
Mme B. LEHMANN  
Dr S. KLOUCHE  
**Trésorier :**  
Pr O. CHASSANY  
**Trésoriers Adjointes :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
P. CHAUMEI-RIFFAUD  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSCELLA  
S. KLOUCHE  
N.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETONILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AJBRY  
M. BOUTCHER  
**Associations de malades  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 28 mars 2013

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101 rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

**Amendement n°4**

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. ANSM :	N°EudraCT : <b>2011-002645-36</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 19 mars 2013 concernant le projet de recherche intitulé :

*« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »*

Il s'agit de l'ajout de 3 centres.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 28 mars 2013  
**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (I), Pr O. Chassany (I), Dr E. Carosella (II), Mme C. Deletoille (I), Dr S. Klouche (I), Mr B. Papp (I), Mme M. Bernard-Harlaut (II), Mme C. Mascret (II), Mme M. Astrie-Belick (I), Mme M.H. Dizier (I), Mr P. A. Dumas (II), Mme M. Trougouboff (II).

**Le Comité émet un avis favorable à l'amendement n°4.**

**Dr Jean-Pierre CESARINI**  
**Président**

- Votre courrier du 19/03/2013
- Formulaire de demande de modification substantielle du 19/03/2013
- Liste des investigateurs du 10/03/2013 + CV

**Comité de  
Protection des  
Personnes  
Ile de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
[cpp.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpp.iledefrance4@orange.fr)

**Président :**  
Dr J.-P. CESARINI  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELICK  
**Secrétaires générales  
adjointes :**  
Mme S. LEHMANN  
Dr S. KLOUCHE  
**Troisième :**  
Pr O. CHASSANY  
**Troisième Adjointe :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I  
Médecins et chercheurs**  
D. CHASSANY  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEIMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II  
Questions éthiques**  
J.-C. KRZYMKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DJUMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 25 avril 2013

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
101 rue de Tolbiac  
75013 PARIS

**Amendement n°5**

Réf. du CPP : 2011/26	Réf. du Promoteur : ANRS 95010 IPERGAY
Réf. ANSM :	N°EudraCT : 2011-002645-35
Promoteur : ANRS	Investigateur : Pr MOLINA

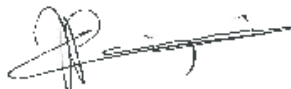
Le Comité a bien reçu votre courrier du 10 avril 2013 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

C'est amendement a pour objectif principal la prolongation de la phase pilote de l'essai d'une année, ainsi que d'autres modifications du protocole.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 25 avril 2013.  
**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (C), Pr O. Chassany (C), Mme C. Deletolle (I), Dr S. Klouche (I), Mme B. Lehmann (I), Mr B. Papp (C), Mme M. Bernard-Harlaut (I), Mr M. Borand (C), Mme L. Lacoste (C), Mme M. Astrie-Belick (C), Pr F. Adnet (I), Mme P. Aubry (C), Mme M. Trougouboff (I).

**Le Comité émet un avis favorable à l'amendement n°5.**



**Dr Jean-Pierre CESARINI**  
**Président**

- Votre courrier du 10/04/2013
- Courrier du Pr Molina du 11/04/2013
- Résumé des changements du 10/04/2013
- Résumé changements questionnaires
- Questionnaire Ipergay (M1-M2-M4-M6-M8-M10-M14-M16...) version du 18/09/2012
- Questionnaire Ipergay (M12-M24) du 18/09/2012
- Questionnaire aléatoire (2 fois par an) du 18/09/2012
- Questionnaire Ipergay (Inclusion) du 18/09/2012
- Request for authorization of a clinical trial du 10/04/2013
- Formulaire de demande de modification substantielle du 10/04/2013
- Protocole version 5.0 du 10/04/2013

## Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
cp.iledefrance4@orange.fr

**Président :**  
Dr J.-P. CESARINI  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELLICK  
**Secrétaires générales  
adjointes :**  
Mme B. LEHMANN  
Dr S. KLOUCHE  
**Troisième :**  
Pr O. CHASSANY  
**Troisième Adjointe :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELLICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZYKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 03 octobre 2013

**ANRS**  
Mme Lucie MARCHAND  
101 rue de Tolbiac  
75013 PARIS

Réf. du CPP : 2011/26	Réf. du Promoteur : ANRS 95010 IPERGAY
Réf. ANSM :	N°EudraCT : 2011-002645-35
Promoteur : ANRS	Investigateur : Pr MOLINA

Le Comité a bien reçu votre courriel du 09 juillet 2013 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

Il s'agit des nouveaux documents relatifs à la seconde campagne de communication sur l'essai.

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 25 juillet 2013 et a émis une demande motivée d'informations complémentaires.  
**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (I), Pr O. Chassany (I), Mme C. Deletaille (I), Mme L. Lacoste (II), Mme M. Trougouboff (II), Dr E. Carosella (I), Mme AM Masure (II), Mme M. Bernard (II), Mme S. Klouche (I), Mme M. Bouchere (II), Pr F. Adnet (I), J.-C. Krzykowski (II).

Le Comité a ré-examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 03 octobre 2013.  
Dr J.-P. Cesarini (I), Pr O. Chassany (I), Mme C. Deletaille (I), Mme M. Trougouboff (II), Dr E. Carosella (I), M M Borand (II), M B Papp (I), Mme M.H Dizier (I), Pr F. Adnet (I), Mme C. Mascret (II).

**Les informations complémentaires ayant été fournies le Comité émet un avis favorable aux documents relatifs à la campagne de communication.**



Dr Jean-Pierre CESARINI  
Président

- Votre courriel du 09/07/2013
- Nouvelle campagne de recrutement du 04/06/2013
- Logotype et déclinaisons
- Affichette Urgences
- Affichettes CDAG
- Le document « Leaflet »
- Votre courriel de réponse du 26/08/2013
- Retraitement de textes de campagne de recrutement par le CPP

**Comité de  
Protection des  
Personnes  
Île de France IV**

Hôpital Saint-Louis  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
[cpp.iledefrance4@orange.fr](mailto:cpp.iledefrance4@orange.fr)

**Président :**  
Dr J.-P. CESARINI  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELLICK  
**Secrétaires générales  
adjointes :**  
Mme B. LEHMANN  
Dr S. KLOUCHE  
**Trésorier :**  
Pr O. CHASSANY  
**Trésozière Adjointe :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELLICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M MASURE

Paris, le 12 septembre 2013

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101 rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

**Amendement n°7**

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. ANSM :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courriel du 26 août 2013 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

Cet amendement a pour objectif :

- l'ajout d'un paragraphe de mise sous tutelle ou curatelle en cours d'essai
- la modification de la sous-étude pharmacocinétique et de la note d'information concernée
- la modification du logo de l'essai et du nom Inserm SC10-US019
- l'ajout du suivi des volontaires diagnostiqués VIH+ à la pré-inclusion et entre la pré-inclusion et la randomisation

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 12 septembre 2013.  
**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (I), Pr O. Chassany (I), Mme C. Deletoille (I), Mme L. Lacoste (II), Mme M. Trougouboff (II), Dr E. Carosella (I), Mme M. Bernard (II), Mme M. Astrie (I), Mme B. Lehmann (I), M M Borand (II), Mme C. Mascret (II), M B Papp (I).

**Le Comité émet un avis favorable à l'amendement n°7.**



**Dr Jean-Pierre CESARINI**  
**Président**

- Votre courriel du 26/08/2013
- Courrier du Pr Molina du 26/08/2013
- Tableau de modifications du 22/08/2013
- Note d'information version 6.0 du 22/08/2013
- Formulaire de demande de modification substantielle du 26/08/2013
- Request for authorisation of a clinical trial pas datée, pas signée
- Protocole version 6.0 du 22/08/2013

## Comité de Protection des Personnes Ile de France IV

**Hôpital Saint-Louis**  
Porte 5 du carré Historique  
1 avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

**Responsable  
administrative :**  
Mme I. SCAGLIA  
Tél. : 01.42.38.92.88  
Fax : 01.42.38.92.98  
cpp.iledefrance4@orange.fr

**Président :**  
Dr Shahnaz KLOUCHE  
**Vice-président :**  
M. Marc BORAND  
**Secrétaire générale :**  
Mme M. ASTRIE-BELICK  
**Secrétaire générale  
adjointes:**  
Mme B. LEHMANN  
**Trésorier :**  
Pr O. CHASSANY  
**Trésorière Adjointe :**  
Mme C. MASCRET

**Membres du Comité :**  
**Collège I**  
**Médecins et chercheurs**  
O. CHASSANY  
J.-P. CESARINI  
E. CAROSELLA  
S. KLOUCHE  
M.-H. DIZIER  
B. PAPP  
F. ADNET  
P. GOLDSCHMIDT  
**Pharmacien hospitalier**  
B. LEHMANN  
**Infirmière**  
C. DELETOILLE-LANDRE  
M. ASTRIE-BELICK

**Collège II**  
**Questions éthiques**  
J.-C. KRZYWKOWSKI  
**Psychologue**  
L. LACOSTE  
**Travailleur social**  
M. BORAND  
**Compétence juridique**  
C. MASCRET  
P. A. DUMAS  
P. AUBRY  
M. BOUCHER  
**Associations de maladies  
et d'usagers**  
M. BERNARD-HARLAUT  
M. TROUGOUBOFF  
A. M. MASURE

Paris, le 30 janvier 2014

**ANRS**  
**Mme Lucie MARCHAND**  
**101 rue de Tolbiac**  
**75013 PARIS**

### Amendement n°8

Réf. du CPP : <b>2011/26</b>	Réf. du Promoteur : <b>ANRS 95010 IPERGAY</b>
Réf. ANSM :	N°EudraCT : <b>2011-002645-35</b>
Promoteur : <b>ANRS</b>	Investigateur : <b>Pr MOLINA</b>

Le Comité a bien reçu votre courrier du 10 janvier 2014 concernant le projet de recherche intitulé :

**« Essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays) « Traitement Antirétroviral « A la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. »**

Cet amendement a pour objectifs :


- la prolongation de la phase initiale (36 mois au lieu de 24 mois) et de la durée des inclusions : les Inclusions sont prolongées jusqu'au 31 janvier 2015
- la réalisation d'une analyse intermédiaire qui a été approuvée par le Comité de surveillance indépendant de l'essai
- la modification de la sous-étude pharmacocinétique (ajout des dosages intra-cellulaires) et de la note d'information concernée

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 30 janvier 2014.

**Membres présents :** Dr J.-P. Cesarini (I), M B Papp (I), Mme M. Bernard (II), Mme M. Astrie (I), Mme C. Deletoille (I), Mme M.H Dizier (I), Mme B. Lehmann (IMme M. Trougouboff (II), M J.C Krzywkowski (II), M M. Borand (II), Dr S. Klouche (I), Mme L. Lacoste (II).

**Le comité émet un avis favorable à l'amendement n°8.  
Cependant la Newsletter qui a été également soumise au CPP devra  
donner des informations objectives et impartiales.**

**Dr Shahnaz KLOUCHE**  
**Présidente**

- 
- Votre courrier du 10/01/2014
  - Formulaire de demande de modification substantielle du 09/01/2014
  - Request for autorisation of a clinical trial du 10/01/2014
  - Protocole version 7.0 du 13/01/2014
  - Courrier du Pr Delfraissy du 08/01/2014
  - Newsletter Hiver 2013-14
  - Tableau comparatif

**Approbation finale du Comité d'éthique de la Recherche (Montréal)****Comité d'éthique de la recherche**

Édifice Cooper  
3981, boulevard St-Laurent, Mezz 2  
Montréal (Québec) H2W 1Y5

Le 22 novembre 2012

Dre Cécile Tremblay  
Microbiologie et infectiologie

a/s Mme Pascale Arlotto  
Hôtel-Dieu du CHUM  
Pavillon Jeanne-Mance  
Bureau 7-349

courriel : pascale.arlotto.chum@ssss.gouv.qc.ca

**Objet : 12.179 – Approbation FINALE CÉR**

**IPERGAY - Traitement anti rétroviral « à la demande » en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les GAYs)  
Protocole CTN 268**

Chère Docteure,

J'accuse réception, en date du 16 novembre 2012, de votre lettre datée du 15 novembre 2012 ainsi que des documents suivants en vue de l'approbation finale de l'étude décrite en rubrique :

- formulaire d'information et de consentement français et anglais « principal » modifié – version 2.0 du 15 octobre 2012
- formulaire d'information et de consentement français et anglais « mise en banque » modifié – version 2.0 du 15 octobre 2012
- formulaire d'information et de consentement français « sous-étude socio-comportementale » modifié – version 2.0 du 15 octobre 2012
- carte d'identification du patient - français
- formulaire A – Annexe 2.1 - modifié

À la lecture de tous les documents reçus, le tout est jugé satisfaisant. Je vous retourne sous pli une copie des formulaires portant l'estampille d'approbation du comité. Seuls ces formulaires devront être utilisés pour signature par les sujets.

**CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL**

**HÔTEL-DIEU** (Siège social)  
3840, rue Saint-Urbain  
Montréal (Québec)  
H2W 1T8

**HÔPITAL NOTRE-DAME**  
1560, rue Sherbrooke Est  
Montréal (Québec)  
H2L 4M1

**HÔPITAL SAINT-LUC**  
1058, rue Saint-Denis  
Montréal (Québec)  
H2X 3J4



La présente constitue l'approbation finale, **valide pour un an à compter du 12 septembre 2012**, date de l'approbation initiale. Je vous rappelle que toute modification au protocole et/ou aux formulaires de consentement en cours d'étude, doit être soumise pour approbation du comité d'éthique.

Cette approbation suppose que vous vous engagez :

1. à **respecter la présente décision**;
2. à respecter les moyens de **suiti continu** (cf Statuts et Règlements)
3. à **conserver les dossiers de recherche** pendant la période requise par les textes réglementaires, suivant la fin du projet, afin permettre leur éventuelle vérification par une instance déléguée par le comité;
4. à respecter les modalités arrêtées au regard du **mécanisme d'identification des sujets de recherche** dans l'établissement.

Le comité suit les règles de constitution et de fonctionnement de l'Énoncé de Politique des trois Conseils et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.

**Pour toute question relative à cette correspondance**, veuillez communiquer avec la soussignée à l'adresse courriel suivante : [brigitte.st-pierre.chum@ssss.gouv.qc.ca](mailto:brigitte.st-pierre.chum@ssss.gouv.qc.ca), ou avec sa collaboratrice, par téléphone ou courriel : [lynda.ferlatte.chum@ssss.gouv.qc.ca](mailto:lynda.ferlatte.chum@ssss.gouv.qc.ca) – 514 890-8000 poste 14030.

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, je vous prie d'accepter, Chère Docteure, mes salutations distinguées.



Brigitte St-Pierre  
Conseillère en éthique  
Présidente  
Comité d'éthique de la recherche du CHUM

BSTP/lf

Pj :    Formulaire de consentement français et anglais « principal » approuvé et estampillé  
      Formulaire de consentement français et anglais « mise en banque » approuvé et estampillé  
      Formulaire de consentement français « sous-étude socio-comportementale » approuvé et estampillé

Cc :    Par numérisation au Bureau des contrats  
      Centre de recherche  
      Hôtel-Dieu du CHUM – Pavillon Masson

## ANNEXE B : AUTORISATION AUTORITE COMPETENTE

Fax émis par : 33155873642

AFSSAPS U.E.C.

26-08-11 18:28 Pg: 1/1



## AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Nombre de pages : 1  
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 26 AOUT 2011

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Traitement antirétroviral "à la demande" en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada		
Promoteur	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales		
Réf. Promoteur	ANRS IPERGAY (IPERGAY)	N° EudraCT	2011-002645-35
		Réf. CPP	Non disponible
		Réf. Afssaps	A110842-14
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / légit.)	
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier		Lucie MARCHAND	
Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé		Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)	
Dossier suivi par : Valérie NADJARJAN		01 53 94 80 92	
Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42		Fax	
		01 53 94 60 01	
CPP destinataire en copie			
Ile-de-France IV (Paris - Saint-Louis)		Fax	01.42.38.92.98
		Code	28

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date du 5 août 2011 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version n°2.0 datée du 2 août 2011), suite à la demande de l'Afssaps ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Pour le Directeur Général et par délégation  
Dr Philippe VELLA  
Chef de l'unité essais cliniques médicaments  
et hors produits de santé

26 AOUT 2011

Pour toute demande d'informations complémentaire concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte [contact.suivi-ec@afssaps.sante.fr](mailto:contact.suivi-ec@afssaps.sante.fr).  
Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/A110842-14**.

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion des dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'essai sus-cité, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte [ams@afssaps.sante.fr](mailto:ams@afssaps.sante.fr). Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MS/A110842-14**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/A110842-14**

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.**

**Confidentialité**

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the address(es) listed above only and may contain preferential and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

fax anrs par : 01.53.94.60.92 INFOSANSA 27-02-12 14:26 19 1/4



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)  
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)**

Nombre de pages : 1  
(y compris la page de garde)

Envoi par Télécopie Date : 24 FEV. 2012

**Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)**

Promoteur Inserm ANRS			
Ref. Essai(s)	Ref. Modification(s)		
N° CuriaCT	R.M. Abscrite	Ref. Afssaps	Ref. Promoteur (Item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-002645-35	A110842-14	M110842-1401	Protocole 4.0 du 08/02/2012

**Expéditeur**  
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier  
Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé  
Dossier suivi par: Gaëlle GUYATIER  
Tél : 33 (0) 1 55 87 39 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42

**Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)**  
Inserm ANRS  
Lucie MARCHAND  
tel: 01.53.94.60.92  
Fax 01.53.94.60.02

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-5 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'Afssaps ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée(s) ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'Afssaps.

Pour le Directeur Général et par délégation  
Dr G. BELDRISSEY-BIEMUT  
Chef du Dpt de l'évaluation des Essais Cliniques  
et des Médicaments à Statut Particulier

24 FEV. 2012

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte [contactsuivi-co@afssaps.sante.fr](mailto:contactsuivi-co@afssaps.sante.fr). Je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : AMS / MXXXX-YYYY.

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion d'autres dossiers de modifications substantielles (MS) qui vous pourriez être amené(e) à déposer pour (des) essai(s) cité(s) en objet, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte [ams-essaiscliniques@afssaps.sante.fr](mailto:ams-essaiscliniques@afssaps.sante.fr). Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Fedralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : MSI / AXXXX-YY ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / AXXXX-YY.

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 38 41.**

**Confidentialité**  
Ces informations et / ou les données relatives aux données personnelles et / ou les données relatives aux données personnelles ne sont destinées qu'à l'usage des destinataires mentionnés ci-dessus. Si vous n'êtes pas le destinataire prévu, vous êtes priés de ne pas divulguer ces informations et de les détruire. Si vous avez reçu cette communication par erreur, veuillez nous en informer par l'option la plus rapide à votre disposition par courrier électronique.

**Confidentiality**  
This communication is intended for the address(es) listed above only and may contain personal and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and you are, therefore, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this communication by mistake, please call us immediately by return email or telephone message if possible. Thank you.

Fax émis par : +33155073402

ANSM/INFHEP

09-05-13 11:19 Pg: 1/1



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)  
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)**

Nombre de pages : 1  
(incluant la page de garde)

**Envoi par Télécopie**

Date : 03 MAI 2013

<b>Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)</b>			
Promoteur : Inserm ANRS			
<b>Réf. Essai(s)</b>		<b>Réf. Modification(s)</b>	
N° EudraCT	Réf. ANSM	Réf. ANSM	Réf. Promoteur (item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-002645-33	A110842-14	M110842-1402	Annexe 5.0 du M(A)K(2)13
<b>Expéditeur</b>		<b>Destinataire (demandeur : nom / société / M.)</b>	
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses		Jean-François Dellucqoy / Lucie MARCHAND	
Dossier suivi par : Florentina Barcik		ANRS	
Tél : 33 (0) 1 55 07 31 59 / Fax : 33 (0) 1 55 07 31 02		01 53 94 60 00	
		Fax : 01 53 94 60 01	

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1128-9 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1128-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiées ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.

*La Direction des maladies infectieuses*  
Direction des maladies infectieuses, en liaison gastro-entérologie, hépatologie et maladies hépatiques rares

**Nathalie MORGENSZTEJN**

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : [mes-essais-cliniques@ansm.sante.fr](mailto:mes-essais-cliniques@ansm.sante.fr). A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisé EudraLink. Je vous demande ainsi de veiller à reporter dans l'objet du message **uniquement** les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MS / Réf ANSM du dossier ;
- pour les MS soumis pour autorisation ou pour les dossiers rattachés (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / Réf ANSM du dossier ;

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses au : 33 (0) 1 55 07 34 04.**

**Confidentialité**  
Cette communication est à l'attention exclusive d'une destination spécifique et/ou destinataire(s) et peut contenir des informations privilégiées ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire prévu, ou que vous recevez par erreur ce message, vous êtes priés de ne pas divulguer par courriel ou tout autre moyen, les informations contenues dans ce message et de le détruire. Si vous avez reçu ce message par erreur, veuillez nous en informer par téléphone au 01 55 07 34 04 ou par courrier électronique à [mes-essais-cliniques@ansm.sante.fr](mailto:mes-essais-cliniques@ansm.sante.fr).

**Confidentiality**  
This communication is intended to the attention of listed above only and may contain privileged and/or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received this message by mistake and any use, disclosure, copying, or dissemination of the content of this communication is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately at 01 55 07 34 04 or by e-mail to [mes-essais-cliniques@ansm.sante.fr](mailto:mes-essais-cliniques@ansm.sante.fr). Thank you.

Fax émis par : +33155873482

ANSM/INFHEP

26-89-13 11:27 Pg: 1/1



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)  
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)**

Nombre de pages : 1  
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie Date : 26 SEP. 2013

<b>Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)</b>			
Promoteur   Inserm - ANRS			
Réf. Essai(s)		Réf. Modification(s)	
N° EudraCT	Réf. ANSM	Réf. ANSM	Réf. Promoteur (item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-002645-35	A110842-14	M110842-1403	Amendement 7 du 22/08/2013
<b>Expéditeur</b>		<b>Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)</b>	
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses		Jean-François Delfraissy / Lucie MARCHAND Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) 01 53 94 60 00	
Dossier suivi par : Stéphanie Vallet Tél : 33 (0) 1 55 87 36 57 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 02		Fax : 01 53 94 60 01	

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-9 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiées ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.

Ce document annule et remplace l'autorisation datée du 25 septembre 2013 où une erreur s'était glissée dans l'identifiant du promoteur de l'essai.

La chef produits peptides injectables  
Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et maladies métaboliques rares  
*Nathalie MORGENSZTEJN*  
**Nathalie MORGENSZTEJN**

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : [ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr). A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée EudraLink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSI / Réf ANSM du dossier ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / Réf ANSM du dossier .

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses au : 33 (0) 1 55 87 34 04.**

**Confidentialité**  
Ces transmissions ont à l'attention exclusive des destinataires ci-dessus mentionnés et peuvent contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous êtes priés de ne pas en divulguer le contenu et de détruire, copier ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

**Confidentiality**  
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain privileged or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

Fax émis par : +33155873402

ANSM/INFHEP

14-02-14 15:58 Pg: 1/1



**AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S)  
D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN (AMS)**

**Nombre de pages : 1**  
(incluant la page de garde)

**Envoi par Télécopie**      Date : 14 FEV. 2014

Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)			
Promoteur		Inserm ANRS	
Réf. Essai(s)		Réf. Modification(s)	
N° EudraCT	Réf. ANSM	Réf. ANSM	Réf. Promoteur (item E.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-002645-35	A110842-14	M110842-1404	Amendement 8 version 7.0 du 13.01.2014
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction Produit INFHEP / Equipe maladies infectieuses		Jean-François Delfrassy / Lucie MARCHAND INSERM-ANRS 01 53 94 80 92	
Dossier suivi par : Stéphanie Vallet Tél : 33 (0) 1 55 87 36 57 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 02		Fax : <b>01 53 94 60 01</b>	

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-9 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

Vu l'engagement du promoteur reçu par courriel le 10 février 2014 visant à transmettre à l'ANSM les résultats de l'analyse intermédiaire, dès que disponibles.

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM, sous réserve du respect de l'engagement sus visé.

La chef produits maladies infectieuses  
Direction des médicaments antimicrobiens, en hépato-gastro-  
entérologie, en dermatologie et maladies métaboliques TORCS

**Nathalie MORGENSZTEJN**

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : [ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr](mailto:ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr). A cet égard, je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : **MSI / Réf ANSM du dossier** ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA / Réf ANSM du dossier** .

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit  
INFHEP / Equipe maladies infectieuses au : 33 (0) 1 55 87 34 04.**

**Confidentialité**

Cette transmission est à l'attention exclusive de (des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire visé ou une personne nommée pour lui remettre cette transmission, vous êtes priés de ne pas en faire usage et de détruire ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

**Confidentiality**

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communications of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

## Lettre de Non Objection de Santé Canada

01/11/2013 11:39 6139529656

TPD-DCT

PAGE 02/02


 Health Canada Santé Canada

 Direction des Produits Thérapeutiques  
 5ième étage, Holland Cross, Tour B  
 Indice de l'adresse # 3105A  
 OTTAWA, Ontario  
 K1A 0K9

JAN 11 2013

 Your file / Votre référence  
 9427-J1434-21C  
 Our file / Notre référence

 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale -  
 Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales  
 À l'attention de Pascale Arlotto  
 Research Coordinator  
 Centre Hospitalier Universitaire de Montréal  
 Hôtel-Dieu-Pavillon Jeanne-Mance (Porte: 7-348)  
 3840, rue Saint-Urbain  
 MONTREAL, QC, H2W 1T8  
 514-890-8000 ext. 15195

Lettre de Non Objection RE: Protocole # 12-179

Chère Pascale Arlotto:

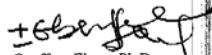
Ceci est pour vous informer que nous avons évalué votre demande d'essai clinique (DEC) impliquant **EMRICITABINE-TENOFOVIR**, dont le numéro de contrôle est **160847**, et reçu le 17 décembre, 2012, et que nous n'avons aucune objection à la demande proposée. Je voudrais vous rappeler de la nécessité de vous conformer avec le Titre 5 du *Règlement sur les Aliments et drogues*, concernant la vente de ce/ces produits pour fins d'études cliniques. De plus, selon ce même Règlement, il incombe au promoteur la responsabilité de tenir des registres sur l'étude clinique autorisée. Il est aussi requis que toute étude clinique doit être conduite en conformité avec la ligne directrice "Les bonnes pratiques cliniques" de la Direction des produits thérapeutiques.

Veuillez noter que Santé Canada a mis en oeuvre la soumission électronique des effets indésirables, et est en projet pilote avec certains promoteurs. Les promoteurs qui ont établi avec succès une connexion électronique avec Canada Vigilance devraient soumettre leurs notifications à la Direction générale appropriée: DPT, DPBGT ou DPSC (i.e. une notification soumise en duplicata aux multiples Directions générales n'est plus nécessaire). Les promoteurs n'ayant pas encore établi cette connexion doivent continuer à soumettre leurs notifications par télécopieur ou par la poste. Le site Internet suivant fournit des clarifications relatives aux exigences s'appliquant à la déclaration des effets indésirables: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/effit/cac/e2a\\_pre\\_notice\\_avis-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/effit/cac/e2a_pre_notice_avis-fra.pdf)

Tel que décrit dans l'avis de Santé Canada - *Enregistrement et Divulgence de Renseignements sur les Essais Cliniques* (30 novembre, 2007), Santé Canada encourage les promoteurs d'essais cliniques à enregistrer ces derniers dans un délai maximum de 21 jours suivant le début de l'essai dans l'un des registres publics qui se conforment aux standards internationaux, tels que (site disponible en anglais seulement) [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) et [Current Controlled Trials](http://www.controlled-trials.com) ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)).

Si vous avez des questions concernant cette lettre, n'hésitez pas à contacter le soussigné au (613) 941-4774.

Sincèrement,



 Geoffrey Eberé, Ph.D.  
 Gestionnaire par Intérim - Groupe d'essais cliniques I  
 Bureau des essais cliniques



GE/bg

01/11/2013 11:39 6139529656

TPD-OCT

PAGE 01/02



Health Products and Food Branch  
Direction générale des produits de santé et des aliments

**Therapeutic Products Directorate    Direction des produits thérapeutiques**

OUR MISSION: We contribute to the health of Canadians and to the effectiveness of the health care system by regulating pharmaceuticals and medical devices and by providing Canadians with access to information to make informed choices.

NOTRE MISSION : Nous contribuons à l'amélioration de la santé des Canadiens et à l'efficacité du système de soins de santé en réglementant les produits pharmaceutiques et les matériels médicaux et en offrant aux Canadiens un accès à l'information pour qu'ils puissent faire des choix éclairés

If you receive this fax in error, please advise the sender immediately.  
Si vous recevez cette télécopie par erreur, veuillez en aviser immédiatement l'expéditeur.

TO/À Name/Nom: **Pascale Ariotto** Date: **JAN 11 2013**  
Organization/Organisme: **Centre Hospitalier Universitaire de Montréal**

Tel./Tél.: **514-890-8000 x 15195** Fax/Télécopieur: **514-412-7234**

No. of Pages, including this page/N° de pages, incluant cette page: **2**

FROM/DE Name/Nom: **Geoffrey Ebere, Ph.D.** E-Mail/Courriel électronique: **geoffrey.ebere@hc-sc.gc.ca**

Tel./Tél.: **613-941-4774** Fax/Télécopieur: **613-952-9656**

TITLE	Manager - Clinical Trials Group / Gestionnaire - Programme des essais cliniques Groupe I	TITRE	
Division	Office of Clinical Trials / Bureau des essais cliniques	Division	Direction
Directorate	THERAPEUTIC PRODUCTS DIRECTORATE / DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES		
Room	5071	Pièce	
Building	Holland Cross, Tower B, 5 <sup>th</sup> floor / 5 <sup>ème</sup> étage Holland Cross, Tour B	Édifice	
Location	1600 Scott Street / 1600 Rue Scott	Lieu	
Address Locator	3105A	Localisateur d'adresse	
City/Province	OTTAWA, Ontario	Ville/Province	
Postal Code	K1A 0K9	Code postal	

Website/site Web : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index\\_e.html/](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index_e.html/)  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/index_f.html/)

MESSAGE

**Clinical Trials Manual/Manuel d'essais cliniques**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clin/cta\\_intro-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clin/cta_intro-eng.php) or [/cta\\_intro-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clin/cta_intro-fra.php)

**Release of Protocol Safety and Efficacy Assessment Template-Clinical Trial Application (PSEAT-CTA) /  
Diffusion du Modèle d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des protocoles - Demande d'essai clinique (MEIEP-DEC)**  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/pseat\\_cta\\_meiep\\_dec-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/pseat_cta_meiep_dec-eng.php) or [/pseat\\_cta\\_meiep\\_dec-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/templates-modeles/pseat_cta_meiep_dec-fra.php)



## ANNEXE C : ASSURANCE

### 1. Assurance prise initialement



#### ATTESTATION D'ASSURANCE

#### RESPONSABILITÉ CIVILE PROMOTEUR DE RECHERCHES BIOMÉDICALES

(n° n° 2004-2006 du 9 avril 2004 et textes d'application subséquents)

SOCIÉTÉ HOSPITALIÈRE D'ASSURANCES MUTUELLES  
18, rue Edouard Roche - 69572 LYON CEDEX 08

atteste que l'AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES  
SUR LE SIDA ET LES HEPATITES  
VIRALES  
101 RUE DE TOULBIAC  
75013 PARIS

a souscrit sous le n° 137.535 un contrat d'assurance de la Responsabilité Civile Promoteur de Recherche Biomédicale conforme aux dispositions du décret 2006-477 du 26 avril 2006, afin de couvrir les obligations mises à sa charge en application de l'article L.1121-19 du Code de la Santé Publique.

**" IPERGAY : Traitement antirétroviral à la demande en prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada, " (PR MOLINA)**

La garantie prend effet au plus tôt le 28 juin 2011, et est automatiquement acquise en cas notamment de modifications affectant le nombre de sujets ou la durée de la recherche.

La présente attestation ne constitue toutefois aucune présomption d'assurance à la charge de la Société avant validation par les autorités compétentes.

La garantie s'exerce uniquement pour les inclusions réalisées en France.

Fait et Certifié, à LYON, le 29 juin 2011



Gaëlle FERRARD  
Service Production



2. Assurance contractée suite au changement de promotion



ATTESTATION D'ASSURANCE

RESPONSABILITÉ CIVILE
PROMOTEUR DE RECHERCHES BIOMÉDICALES

(Loi n° 2004-006 du 9 août 2004 et textes d'application subséquents)

SOCIÉTÉ HOSPITALIÈRE D'ASSURANCES MUTUELLES
18, rue Edouard Rochet - 69372 LYON CEDEX 08

atteste que l' AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES
SUR LE SIDA ET LES HEPATITES
VIRALES - INSTITUT NATIONAL DE LA
SANTÉ ET DE LA RECHERCHE
MÉDICALE
101 RUE DE TOI HIAC
75013 PARIS

a souscrit sous le n° 137.535 un contrat d'assurance de la Responsabilité Civile Promoteur de
Recherche Biomédicale conforme aux dispositions du décret 2006-477 du 26 avril 2006, afin de
couvrir les obligations mises à sa charge en application de l'article L. 1121-10 du Code de la Santé
Publique.

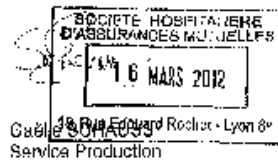
"IPERGAY : Traitement antirétroviral à la demande en prophylaxie pré-exposition de
l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes,"
(PR MOLINA)

La garantie prend effet au plus tôt le 7 Février 2012 (début de la recherche le 28 Juin 2011), et
est automatiquement acquise en cas notamment de modifications affectant le nombre de sujets ou
la durée de la recherche.

La présente attestation ne constitue toutefois qu'une présomption d'assurance à la charge de la
Société avant validation par les autorités compétentes.

La garantie s'exerce uniquement pour les inclusions réalisées en France.

Fait et Certifié, à LYON, le 16/03/2012



1. Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles
Hospitaire (Soc. n° 15207) 50121, rue de
Lyon - 69372 LYON CEDEX 08

2. ANRS - Agence Nationale de Recherche
Santé - 101 rue de Tolihiac - 75013 Paris
3. ANRS - Agence Nationale de Recherche
Santé - 101 rue de Tolihiac - 75013 Paris

## Assurance Canada

Allianz Global Risks US Insurance Company



### ALLIANZ GLOBAL RISKS US INSURANCE COMPANY CLINICAL TRIALS LIABILITY POLICY

Allianz Global Risks US Insurance Company (herein called the Company) and the Insured (as named in the Declarations) agree:

The Company will indemnify or otherwise compensate the Insured, in accordance with, and subject to the terms and conditions of this Policy, and in consideration of the payment of premium to the Company for the Period of Insurance.

The proposal made to the Company, by, or on behalf of the Insured whether in writing, or otherwise shall be the basis of the contract.

Provided that this Policy shall be invalid unless it has been signed by an authorized official of the Company.

Policy Number: 37 930 641-01  
Trial No.: IPERGAY

Page 1

Date of Issue 1 March, 2013

COI

<b>ANNEXE D : NOTE D'INFORMATION DES PARTICIPANTS ET FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT</b>
--

A chaque participant que l'investigateur informera, sera remis un document unique composé :

- de la note d'information relative à l'essai ANRS,
- de l'information sur le devenir des prélèvements biologiques à l'issue de l'essai,
- du formulaire de recueil de consentement.

**Ces 3 parties sont inséparables.**

Pour l'investigateur, un exemplaire vierge du document complet est conservé dans son dossier investigateur et seul l'exemplaire investigateur du formulaire de recueil de consentement est conservé dans une enveloppe.

Le promoteur, quant à lui, conservera sous enveloppe, scellée par l'investigateur principal du centre, une copie de chaque exemplaire investigateur des formulaires de recueil de consentement complétés.

CONFIDENTIEL



## Note d'information

### TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE » EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES

#### ANRS IPERGAY

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

Version n° ~~87~~.0 du ~~13/01/04/09~~/2014 ayant reçu l'avis favorable du CPP Ile de France IV le ~~30xx/01xx~~/2014

L'investigateur coordonnateur de l'essai est le Pr. Jean-Michel Molina

Le promoteur de l'essai est l'**Inserm - ANRS**  
**Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)**  
**Agence Nationale de Recherches sur le sida et les hépatites virales**  
101 rue de Tolbiac, Paris 75013

- 
- Cette note est un document écrit pour vous, afin de vous aider à prendre une décision concernant votre participation à l'essai décrit ci-après.
  - Vous êtes libre de répondre oui ou non à la question qui vous est posée : souhaitez-vous participer à l'essai ?
  - Vous avez le droit de prendre le temps de réfléchir, de discuter de cet essai et de poser toutes les questions que vous souhaitez, à qui vous voulez.
  - Vous pouvez à tout moment changer d'avis et demander à ne plus participer à cet essai. Nous vous demandons seulement d'informer l'équipe de l'essai de votre décision le plus tôt possible.
-

**Les mots soulignés dans le texte sont expliqués dans le glossaire****GLOSSAIRE**

**Collection d'échantillons** : préparation et conservation d'une partie des prélèvements effectués sur les personnes participant à l'essai (ex : sang, cellules...). D'une manière générale les collections sont conservées dans la **Biothèque** centralisée de l'ANRS

**Counseling** : accompagnement pour aider, informer et soutenir les personnes

**Donnée** : information recueillie dans le cadre de l'essai

**Donnée anonymisée** : donnée associée à un code dont la correspondance avec le nom et le prénom de la personne concernée n'est connue que du médecin et des personnes qui ont accès aux données médicales

**Droit d'accès** : toute personne a le droit de voir les données la concernant

**Droit d'opposition** : toute personne a le droit de s'opposer à la transmission des données la concernant par le médecin investigateur au promoteur. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à l'essai.

**Droit de rectification** : toute personne a le droit de demander à ce que ses données soient corrigées en cas d'erreur.

**Formulaire de consentement** : document par lequel vous déclarez avoir pris connaissance des modalités de participation à un essai et donnez votre accord pour y participer

**Inclusion** : moment où toutes les conditions sont réunies pour que vous commenciez à participer à l'essai

**Investigateur coordonnateur** : médecin qui supervise la conduite de l'essai dans l'ensemble des centres participant à l'essai

**Médecin investigateur de l'essai (ou investigateur)** : médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai.

**Observance du traitement** : prise du traitement en respectant le schéma de prescription

**Placebo** : comprimé qui a l'apparence (couleur, forme, goût) du médicament, mais qui ne contient pas le principe actif du médicament (*ne contient pas de molécule antirétrovirale dans le cas de l'essai*)

**PrEP** : prophylaxie pré-exposition

**Pharmacocinétique d'un médicament** : devenir du médicament dans l'organisme

**Promoteur** : responsable légal et financier de l'essai

**Accompagnateur de l'essai** : personne faisant partie de l'équipe du centre investigateur dont le rôle est de suivre un groupe de participants tout au long de l'essai, par des contacts réguliers par téléphone, internet ou par des rencontres lors des visites sur site.

**Sous-étude** : étude réalisée chez une partie seulement des personnes participant à l'essai

**Tirage au sort (randomisation)** : méthode permettant d'attribuer au hasard un des traitements de l'essai. C'est la méthode la plus sûre pour constituer des groupes de personnes comparables et permettre ainsi de juger des différences entre les traitements ou stratégies.

**VOUS TROUVEREZ DANS CETTE NOTE :**

- le but (objectif) de l'essai ..... page 3/17
- les conditions à remplir pour participer à l'essai..... page 4/17
- la durée de participation à l'essai ..... page 5/17
- des informations sur la stratégie..... page 6/17
- les mesures d'accompagnement et les contraintes liées à la participation à l'essai ... page 7/17
- le calendrier des visites ..... page 10/17
- les risques et les bénéfices ..... page 12/17
- ce qui est prévu à la fin de l'essai..... page 13/17
- les droits liés à la participation à l'essai..... page 14/17
- **un formulaire de consentement, en dernière page : ce document signé attestera de votre volonté de participer à l'essai et contient les coordonnées du médecin investigateur de l'essai à contacter en cas de besoin.**

Monsieur,

Le médecin investigateur de l'essai vous propose de participer à l'essai ANRS IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays).

Cet essai sera est réalisé en France dans sa phase initiale, chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), groupe de population très exposé au risque de contamination par le VIH. L'essai a débuté en France et au Canada dans sa phase initiale et il s'étend à d'autres pays en Europe.

---

## I. LES OBJECTIFS DE L'ESSAI

**L'essai auquel nous vous proposons de participer a pour but d'évaluer, chez des gays/HSH exposés au risque de contamination par le VIH, une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral (Truvada® ou placebo de Truvada®) pris « à la demande », le traitement étant pris uniquement pendant les périodes d'activité sexuelle.**

### Quelle est la situation de l'infection par le VIH chez les gays/HSH ?

Le nombre de nouvelles déclarations de séropositivité au VIH dans le groupe des homosexuels masculins reste stable, voire augmente en France, alors qu'il diminue globalement. Parallèlement on observe une augmentation du nombre des autres infections sexuellement transmissibles dans cette même population. Cette situation témoigne de la persistance de comportements sexuels avec prises de risque dans cette population. Selon la dernière Enquête Presse Gay (Velter 2007), 33 % des répondants ont eu au moins une pénétration anale non protégée par préservatif avec des partenaires occasionnels au cours des douze derniers mois. La forte proportion de séropositifs parmi les homosexuels a pour conséquence un risque accru de contamination par le VIH lors d'un rapport non protégé. D'après l'enquête Prévagay menée en 2009 à Paris dans les établissements gays, 17,7% des hommes fréquentant ces lieux étaient séropositifs et environ 20% d'entre eux ne le savaient pas.

Ces contaminations par le VIH surviennent malgré la connaissance par les homosexuels des modes de transmission du VIH et de la protection conférée par le préservatif. Il semble que les stratégies actuelles de prévention ne suffisent pas à limiter la progression des contaminations chez les gays.

### Que faire pour tenter d'enrayer l'épidémie chez les gays/HSH ?

De nouvelles approches et de nouveaux outils de prévention de l'infection par le VIH sont donc nécessaires. Parmi les mesures de prévention pouvant être envisagées, le traitement antirétroviral pré-exposition (PrEP) mérite d'être évalué.

Des recherches sont en cours sur la PrEP, autant dans les pays du Nord que dans les pays du Sud et chez différents types de populations exposées (gays, femmes, usagers de drogue, couples sérodifférents,...). Les antirétroviraux sont déjà utilisés en prévention depuis plus de 15 ans pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et évalués dans des essais cliniques. L'essai CAPRISA 004 chez les femmes a montré des résultats positifs d'un gel vaginal de ténofovir. L'étude iPrEx réalisée aux Etats-Unis, en Amérique Latine, en Afrique du sud et en Thaïlande a étudié l'efficacité et la tolérance de Truvada® ou placebo de Truvada® en traitement continu chez des gays/HSH. Elle a montré une réduction modeste du nombre de contamination dans le groupe traité par Truvada® par rapport au groupe recevant le placebo. L'efficacité a semblé être est directement liée à l'observance du traitement. L'essai FEM-PrEP en revanche, réalisé chez 2000 femmes en Afrique, n'a pas permis de démontrer le bénéfice de Truvada® administré à raison d'un comprimé par jour en prévention de l'infection VIH. Plusieurs autres études en cours dans le monde étudient cette stratégie de traitement continu. Mais quels que soient les résultats de ces études, il est peu

vraisemblable que la stratégie d'un traitement en continu soit utilisée en pratique compte tenu des contraintes d'un traitement antirétroviral permanent, de ses effets indésirables potentiels et de son coût. Les schémas de traitements pris de façon intermittente sont donc particulièrement intéressants à évaluer, et c'est pourquoi nous vous proposons de participer à cet essai. L'objectif des investigateurs, en vous proposant l'accès à plusieurs outils de prévention, est de réduire le nombre de contaminations par le VIH et des autres infections sexuellement transmissibles chez les participants à cet essai.

---

## II. LES CONDITIONS POUR PARTICIPER A L'ESSAI

---

Si vous décidez de participer à cet essai, une première visite (appelée « visite de pré-inclusion ») est prévue 4 semaines avant le début du traitement de l'essai. Elle permet de vérifier que vous pouvez bien participer à l'essai. Le médecin fait un bilan de votre état de santé (consultation, examen clinique, prise de sang, dépistage du VIH et des infections sexuellement transmissibles, dépistage des hépatites B et C).

### Les conditions pour participer à l'essai sont les suivantes :

- être âgé de 18 ans ou plus,
- être un homme (ou une personne transgenre) ayant des rapports sexuels avec des hommes,
- n'être pas infecté par le VIH-1, ni le VIH-2,
- avoir un risque élevé de contamination par le VIH, c'est à dire avoir eu des rapports sexuels anaux (sodomie) avec au moins 2 partenaires différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif,
- avoir un fonctionnement des reins satisfaisant,
- avoir un fonctionnement du foie satisfaisant (mesuré par ALAT inférieur à 2.5 fois la valeur supérieure de la normale),
- avoir un bilan biologique avec des polynucléaires neutrophiles  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ , une hémoglobine  $\geq 10\ \text{g/dL}$ , et des plaquettes  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$  (éléments du sang),
- ne pas être infecté par l'hépatite B ni par l'hépatite C,
- accepter d'être contacté personnellement, si possible par téléphone (appel ou SMS) ou par e-mail, de façon régulière (une fois par semaine environ)
- accepter les contraintes imposées par l'essai (voir calendrier dans la partie V de la note),
- être affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de sécurité sociale),
- avoir signé le formulaire de consentement (qui figure à la fin de ce document) : ce formulaire doit être signé avant la réalisation de tout examen (ex : prise de sang, etc...) prévu dans le cadre de l'essai,

### Les situations suivantes sont incompatibles avec une participation à l'essai :

- relation stable et exclusive avec une personne,
- utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels,
- déplacement prévu à l'étranger de plus de 3 mois consécutifs ou déménagement prévu dans une ville trop éloignée d'un centre participant à l'essai,
- présence d'anomalies sur la bandelette urinaire : glycosurie ou protéinurie significative  $> 1+$ , hématurie ou leucocyturie significative  $> 2+$ , en l'absence d'infection,



- antécédents de maladie des reins chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie (diminution de la densité osseuse),
- antécédents de fracture osseuse non liée à un traumatisme,
- traitement par l'Interféron, Interleukine, ~~corticoïdes~~ ou antirétroviraux,
- traitement qui pourrait empêcher l'élimination par le rein des antirétroviraux,
- traitement en cours d'investigation (participation à un autre essai),
- prise (en cours ou prévue) d'un traitement qui pourrait être toxique pour les reins (anti-inflammatoire au long cours),
- prise de drogues par voie intraveineuse,
- maladie gastro-intestinale (ou nausées ou vomissements chroniques) gênant l'absorption des traitements,
- maladie grave qui nécessiterait un traitement qui pourrait gêner l'observance au traitement,
- non acceptation du calendrier de suivi de l'essai.
- [Etre sous curatelle ou tutelle](#)

Si, après vérification de ces conditions, il s'avère que vous ne pouvez pas participer à cet essai, le médecin décidera avec vous de la prise en charge la plus adaptée à votre situation.

En cas d'infection par le VIH diagnostiquée lors de cette visite de pré-inclusion, vous serez aussitôt pris en charge pour votre infection dans un service spécialisé. Un suivi dans le cadre de l'essai vous sera proposé : une première visite suivant le diagnostic d'infection par le VIH (V1), une visite à 6 mois (V2) et une visite à 12 mois (V3) afin de faire le bilan de l'infection par le VIH.

### III. SCHEMA DE L'ESSAI

Il ~~est-était~~ prévu d'inclure dans un premier temps 300 participants dans plusieurs sites en France et au Canada, ~~et si-~~ le déroulement de ~~l'essai est~~ cette phase initiale ayant été jugé satisfaisant, le nombre de participants ~~sera-est~~ étendu jusqu'à un total de 1900 participants. [Une analyse intermédiaire est prévue lorsque 900 participants seront inclus avec un suivi moyen de 2 ans.](#)

La durée de participation dans l'essai pour un participant est variable. Le suivi pour chaque participant devrait être d'1 à 4-5 ans selon la date à laquelle vous serez inclus. [La date de fin de l'essai est prévue en 2017.](#)

Les participants sont répartis en 2 groupes (950 participants par groupe) par tirage au sort (randomisation) juste avant la visite d'inclusion dans l'essai. Vous aurez une chance sur deux d'être dans l'un des 2 groupes suivants :

- le groupe Truvada® : prises de comprimés de Truvada®
- le groupe Placebo : prises de comprimé de placebo

Ce traitement sera pris « à la demande » c'est à dire en fonction de votre activité sexuelle, ~~pendant au maximum 4 années.~~

Il sera associé dans les 2 groupes à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des infections sexuellement transmissibles, remise de préservatifs et de gels, vaccination contre les hépatites A et B, traitement post-exposition de l'infection VIH - dit aussi traitement d'urgence).

Si vous décidez de participer à cet essai, **vous devez savoir que ni vous ni votre médecin ne pourrez choisir ni connaître le groupe et donc le traitement (Truvada® ou placebo) que vous allez recevoir.**

**Votre traitement est personnel et ne peut être donné à aucune autre personne, notamment à un partenaire sexuel.**

#### IV. STRATEGIE DE L'ESSAI

##### **Truvada®: ce que vous devez savoir**

Truvada® est l'association fixe de deux médicaments antirétroviraux (ténofovir + emtricitabine) actifs contre le VIH-1. Il est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1.

Il est fourni par les laboratoires Gilead Sciences.

Il se présente sous la forme de comprimés pelliculés de 245 mg de tenofovir disoproxil et 200 mg d'emtricitabine (dans un flacon de 30 comprimés)

Il est contre-indiqué en cas d'antécédents d'allergie au ténofovir, à l'emtricitabine ou à l'un des excipients, et dans les insuffisances rénales sévères.

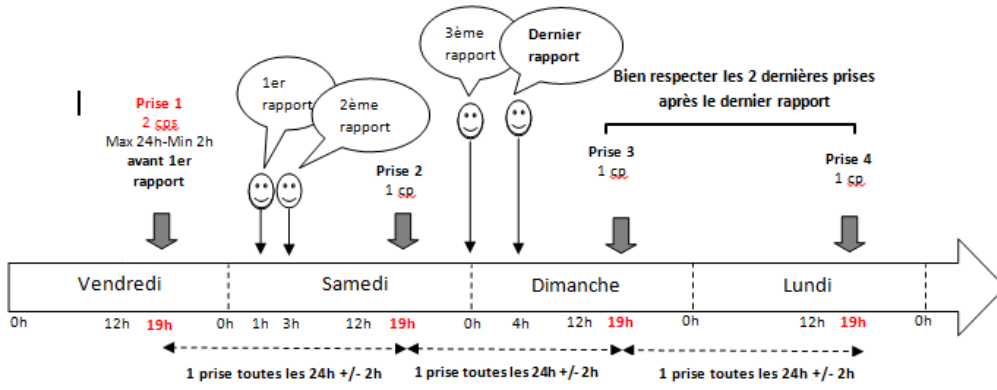
Selon le groupe de traitement, vous prendrez

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24h avant, au plus tard 2h avant)
- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés), avec si possible un repas ou une collation, pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

**Ces 2 dernières prises après les rapports sexuels sont extrêmement importantes pour une protection maximale contre le VIH.**

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir et le dimanche soir, et un dernier comprimé le lundi soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu.



CONFIDENTIEL

En ce qui concerne les périodes d'activité sexuelle suivantes, il faut recommencer le schéma avec 2 comprimés avant le premier rapport sexuel, sauf si la dernière prise de Truvada® date de moins d'une semaine, auquel cas 1 seul comprimé sera suffisant.

Le traitement sera pris de préférence avec un repas ou juste après.

**L'utilisation du préservatif est indispensable**, en effet vous ne connaissez pas le traitement que vous prenez (Truvada® ou placebo) et le préservatif est à ce jour le meilleur moyen qui permet d'éviter la transmission du VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles.

#### Prise d'autres médicaments pendant l'essai :

Il est important d'informer le médecin des médicaments (avec ou sans ordonnance) ou substances psycho-actives (drogues) que vous prenez ou que vous envisagez de prendre pendant l'essai.

Si vous recevez un traitement post-exposition (dit traitement d'urgence) par une trithérapie, le traitement de l'essai (Truvada® ou placebo) sera interrompu pendant cette période et repris une fois le traitement post-exposition terminé. Vous devrez informer le médecin qui vous prescrira le traitement post-exposition de votre participation à l'essai et de la prise potentielle dans le cadre de l'essai de Truvada®. Le traitement post-exposition consistera en une association de Combivir® et de Kaletra® pendant 28 jours sauf avis contraire du médecin qui vous prendra en charge. En début d'essai, il vous sera donné une carte à conserver sur vous indiquant votre participation à l'essai et les spécificités du traitement post-exposition à prescrire en cas d'exposition.

Le Truvada® étant éliminé par les reins, l'association avec des médicaments ayant une toxicité sur les reins est déconseillée.

---

## **V. QUELLES SONT LES MESURES D'ACCOMPAGNEMENT ET LES CONTRAINTES LIEES A LA PARTICIPATION A L'ESSAI ?**

---

### **Quel sera votre suivi médical ?**

#### *Les consultations*

Afin d'évaluer la tolérance du traitement, de dépister et traiter d'éventuelles infections sexuellement transmissibles, vous serez vu par un médecin un mois (M1) après la visite d'inclusion (J0) dans l'essai puis 1 mois plus tard (M2) et tous les 2 mois pour une visite médicale, et cela pendant 1 à 4 5 ans en fonction de votre date d'entrée dans l'essai ([l'essai a débuté en janvier 2012](#)).

Si vous n'êtes protégé contre l'hépatite B et l'hépatite A, une vaccination vous sera proposée. Elle n'est pas obligatoire, mais recommandée en raison du risque plus élevé face à ces hépatites chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

En cas de survenue de symptômes pouvant faire penser à un début d'infection par le VIH (primo-infection), vous devez venir en urgence dans le centre de l'essai dont vous dépendez afin que des prélèvements sanguins soient effectués pour détecter une éventuelle contamination. Ces symptômes peuvent être un état grippal avec une fièvre persistante, une éruption cutanée (boutons sur la peau), une fatigue, des aphtes dans la bouche, des ganglions (boules au niveau du cou, sous les bras, ou en haut de la jambe).

En cas d'infection par le VIH confirmée, le traitement de l'essai sera interrompu et vous serez aussitôt pris en charge pour votre infection dans un service spécialisé. Vous serez revu dans le cadre de l'essai 6 mois (V2) et 12 mois (V3) après la première visite suivant le diagnostic d'infection par le VIH (V1) afin de faire le bilan de l'infection par le VIH (survenue de manifestations cliniques, traitements pris, prélèvements sanguins de 38 mL, soit 6 tubes). Ce suivi dans le cadre de l'essai

vous sera également proposé en cas d'infection par le VIH diagnostiquée lors de la visite de pré-inclusion ou diagnostiquée avant la visite d'inclusion.

#### *Les prélèvements de sang*

A chaque visite vous aurez une prise de sang de 18 à 45 ml, soit 4 à 9 tubes. Ces prélèvements servent à effectuer les bilans sanguins et en particulier les tests sérologiques combinés de dernière génération afin de détecter précocement les infections par le VIH.

Les prélèvements permettent aussi de préparer des échantillons de sang pour constituer une biothèque. Ces échantillons sont acheminés à l'établissement français du sang (EFS) de Beynost (France). Chaque échantillon est étiqueté et numéroté de manière anonymisée (aucun nom n'y figure). Ces échantillons pourront servir à des recherches complémentaires, génétiques et virologiques, dans le cadre de cet essai telles que:

- Etudes génétiques (voir les sous-études - parties VII et VIII de la note d'information)

Une étude génétique sera menée pour étudier l'influence des gènes sur le risque d'infection par le VIH et également sur les interférences avec le devenir des antirétroviraux dans l'organisme.

Une autre étude génétique sera menée pour étudier les profils d'expression des gènes (analyse du transcriptome) et identifier des marqueurs associés à la protection contre l'infection par le VIH et à la primo-infection.

- Etudes virologiques

Des échantillons pourront être utilisés pour la mesure de la concentration du traitement de l'essai dans le plasma, et en cas d'infection, la mesure de la charge virale VIH dans le plasma et dans les cellules, le génotype de résistance du VIH.

En cas d'infection par le VIH, un échantillon de plasma congelé (1 mL) provenant de la biothèque sera envoyé dans un laboratoire associé à l'essai pour une étude approfondie des virus (mesure des virus par une technique ultrasensible, étude des mutations du virus).

#### *Les autres examens et prélèvements*

Des prélèvements par écouvillon (une sorte de gros coton tige) au niveau buccal, et anal, un prélèvement sanguin et un recueil d'urines, à la recherche d'infections sexuellement transmissibles (chlamydia, gonocoques, syphilis, HPV), pourront être réalisés à chaque visite, selon que vous présenterez ou non des symptômes. De plus, ces prélèvements et recueil d'urines seront faits systématiquement tous les 6 mois. Une partie de ces prélèvements sera congelée (biothèque). Ces échantillons seront acheminés à l'établissement français du sang (EFS) de Beynost (France). Chaque échantillon sera étiqueté et numéroté de manière anonymisée (aucun nom n'y figurera). Ces échantillons serviront à des recherches complémentaires sur les infections sexuellement transmissibles.

Un prélèvement de cheveux d'au moins 2 cm sera proposé tous les 4 mois afin d'effectuer un dosage des médicaments de l'essai dans les cheveux.

#### **Comment serez-vous accompagné dans votre parcours ?**

Pour organiser au mieux votre parcours dans l'essai, vous aider dans votre suivi du schéma de traitement de l'essai et vous soutenir dans vos efforts de prévention, un accompagnateur vous accueillera dès votre première visite.

A chaque visite vous aurez un entretien avec lui, au cours duquel vous pourrez accéder à des informations sur la prévention de l'infection par le VIH et les autres infections sexuellement transmissibles.

Il vous proposera, si vous le souhaitez, de bénéficier d'un counseling individuel spécifique de renforcement de votre prévention basé sur l'approche motivationnelle, à M1 (1<sup>er</sup> mois), M2 (mois 2) et M12 (mois 12). Des séances supplémentaires pourront avoir lieu si vous le désirez. Ces entretiens seront réalisés, à votre convenance, en dehors des visites prévues dans le calendrier du protocole.

Durant les trois premiers mois de l'essai, une participation à des « focus groups » (entretien collectif) vous sera également proposée pour rencontrer d'autres participants à l'essai et échanger sur l'observance au traitement et sur votre vécu de la participation à l'essai.

Votre accompagnateur dans l'essai vous contactera régulièrement, soit par téléphone (appel ou SMS) ou par e-mail afin de répondre à vos questions, s'assurer de la compréhension de l'étude, vérifier la tolérance du traitement et son approvisionnement, rappeler la date, le lieu et l'heure du prochain rendez-vous, et évaluer votre observance du traitement par rapport aux rapports sexuels en vous demandant de compléter un questionnaire d'observance via internet.

### Les questionnaires à compléter et les enquêtes au cours de l'essai

Avant chaque visite, il vous sera demandé de compléter un questionnaire (via internet). Ces questionnaires sont anonymisés, confidentiels et ne seront pas vus par l'équipe de l'essai sur site. Le questionnaire à l'inclusion et annuel comportera des questions sur votre profil sociodémographique, votre vie sociale et mode de vie, vos éventuelles consommations d'alcool et de substances psycho-actives (drogues), votre sexualité et l'impact de votre participation à l'essai. Le questionnaire à compléter à M1 puis tous les 2 mois sera plus court et portera sur vos pratiques sexuelles au cours du dernier rapport sexuel que vous avez eu avec un homme et sur l'observance du traitement de l'essai. Il vous sera demandé de compléter 2 questionnaires supplémentaires dans l'année à une période aléatoire, le premier dans les 6 premiers mois et le deuxième dans les 6 derniers mois de l'année.

~~Selon le centre dans lequel vous serez suivi, il vous sera proposé de participer à une étude socio-comportementale menée chez 30 participants pourra vous être proposée. Cette étude qui a pour objectif de mieux connaître et mieux comprendre le vécu des participants au cours de l'essai. Cette étude comportera 3 entretiens, à l'inclusion (J0), à M6 et M18 qui permettront d'explorer plus en détail les éventuelles transformations de la perception du risque et des pratiques de prévention induites par l'essai.~~

### Le calendrier de votre parcours dans l'essai

Le calendrier de l'essai (page suivante), vous précise le détail des visites, des examens réalisés, des questionnaires à remplir à chaque visite.

Pour la réussite de l'essai et pour votre sécurité, il est important de suivre le mieux possible le calendrier des visites. Si vous ne pouvez pas venir à une consultation, pensez à prévenir l'accompagnateur de l'essai pour que vous puissiez trouver ensemble une solution.

Si vous acceptez de participer à cet essai, cela signifie que vous acceptez les contraintes des consultations et examens présentés dans le calendrier. N'hésitez pas à poser au médecin investigateur toutes les questions nécessaires à ce sujet. Si vous le souhaitez, à chaque consultation, il pourra vous donner les informations qui concernent votre suivi dans l'essai.

**Le calendrier de l'essai :**

	4 semaines avant le début du traitement S -4	Attribution par tirage au sort du groupe de traitement					
		Remise du 1 <sup>er</sup> flacon J0 (jour 0)	1 mois après J0 M1 (mois 1)	1 mois après M1 M2	Tous les 2 mois M4, 6, 8..	Visite annuelles M12, 24, 36, 48	Visite si infection VIH
Consentement signé	x						
Questionnaire à remplir		x	x	x	x	x	
Programme d'accompagnement, remise de préservatifs et de gels	x	x	x	x	x	x	x
Remise flacon(s) de traitement		x	x	x	x		
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x
Dépistage des IST (prélèvements)	x	x	x	x	x	x	x
Bilan biologique	x	x	x	x	x	x	x
Bandelette urinaire	x			x	x	x	
Sérologie hépatites B et C	x					x	
Sérologie hépatite A		x					
Sérologie de la syphilis		x			Tous les 6 mois	x	
Sérologie VIH	x	x	x	x	x	x	x
Biothèques		x	x	x	x	x	x
Prélèvement de cheveux					Tous les 4 mois	x	
Nombre total de tubes (quantité de sang)	4 (18 mL)	7 (35 mL)	4 (22 mL)	4 (22 mL)	4 à 6 (22 à 27 mL)	7 (37 mL)	6 (34 mL)

J0 correspond à la remise du premier flacon de Truvada® ou Placebo (30 comprimés) selon le groupe du tirage au sort; M1 est une visite qui permet de vérifier la tolérance du traitement ;

Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont recherchées à chaque visite, des prélèvements seront effectués systématiquement tous les 6 mois (sang, urine et écouvillons au niveau de la gorge et anal) et uniquement si vous présentez des manifestations cliniques au cours des autres visites;

Un prélèvement de cheveux sera effectué tous les 4 mois pour des dosages des médicaments dans les cheveux.

La participation à l'essai donnera lieu à une indemnisation compensatoire notamment pour les frais de transports. A la fin de chaque année, si vous avez effectué toutes les visites, il vous sera versé un montant de 70 euros.

## VI. SOUS-ETUDE « ETUDE PHARMACOCINETIQUE DE L'EMTRICITABINE ET DU TENOFOVIR AU NIVEAU SANGUIN, SALIVAIRE ET RECTAL »

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir au niveau sanguin (sang total, plasma et cellules), salivaire et rectal », l'emtricitabine et le ténofovir étant les 2 molécules qui constituent le Truvada®.

Cette sous-étude réalisée, chez 12 participants, vous sera proposée avant votre inclusion dans l'essai principal. Une note d'information et un formulaire de consentement spécifique à cette étude vous seront fournis.

---

## VII. SOUS-ETUDE « ETUDE DU ROLE DES MARQUEURS GENETIQUES SUR LE RISQUE D'INFECTION VIH »

---

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude du rôle des marqueurs génétiques sur le risque d'infection VIH ». L'objectif de la sous-étude est de rechercher des marqueurs génétiques qui pourraient être associés à un risque plus élevé de contamination par le VIH et également d'étudier l'influence de certains gènes sur le devenir des antirétroviraux dans l'organisme.

Sachez que vous pouvez refuser d'y participer, tout en participant à l'essai principal.

Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

### En quoi consiste cette sous-étude ?

Vous aurez un prélèvement sanguin supplémentaire de 7 mL (1 tube) lors de la visite de J0. Cet échantillon de sang sera congelé et conservé dans la biothèque à l'établissement français du sang (EFS) de Beynost (France). L'étude sera réalisée en fin d'essai.

---

## VIII. SOUS-ETUDE « ETUDE DU TRANSCRIPTOME »

---

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude du transcriptome ».

L'objectif de cette étude est d'étudier les profils d'expression des gènes afin d'identifier des marqueurs génétiques associés à la protection contre l'infection par le VIH et à la primo-infection.

Sachez que vous pouvez refuser d'y participer, tout en participant à l'essai principal.

Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

### En quoi consiste cette sous-étude ?

Vous aurez un prélèvement sanguin supplémentaire de 3 mL (1 tube) lors de la visite de J0 et si vous êtes contaminé par le VIH, à la visite lors du diagnostic. Cet échantillon de sang sera congelé et conservé dans la biothèque à l'établissement français du sang (EFS) de Beynost (France). L'étude sera réalisée en fin d'essai.

---

## IX. SOUS-ETUDE « ETUDE DE LA CYTOLOGIE ANALE »

---

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude de la cytologie anale ».

L'objectif de la sous-étude réalisée chez 200 participants est de détecter des anomalies au niveau des cellules anales (frottis anal) et d'étudier la relation avec l'infection par le papillomavirus humain (HPV).

Sachez que vous pouvez refuser d'y participer, tout en participant à l'essai principal.

Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

### En quoi consiste cette sous-étude ?

Vous aurez des prélèvements supplémentaires aux visites J0, M6, M12, M18 et M24 :



- au niveau anal, 1 prélèvement supplémentaire par écouvillon (une sorte de gros coton tige),
- au niveau génital, 1 prélèvement par écouvillon
- et au niveau de la bouche, il vous sera demandé de vous gargariser avec une solution de bain de bouche que vous jetterez dans un flacon.

Le prélèvement anal des visites J0 et M24 sera adressé au laboratoire d'anatomopathologie à l'hôpital Saint-Antoine pour la réalisation de la cytologie anale. Vous serez informé du résultat de cette cytologie. En cas d'anomalie cellulaire, il vous sera recommandé de consulter un proctologue.

Les autres prélèvements seront congelés et conservés dans la biothèque à l'établissement français du sang (EFS) de Beynost (France). Ces échantillons seront utilisés pour la recherche des HPV.

---

## X. SOUS-ETUDE « ETUDE SOCIO-COMPORTEMENTALE »

---

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude socio-comportementale ».

L'objectif de cette étude est de mieux connaître et mieux comprendre le vécu des participants au cours de l'essai. Cette étude sera menée auprès de 30 participants et comportera 3 entretiens, à l'inclusion (J0), à M6 et M18 qui permettront d'explorer plus en détail les éventuelles transformations de la perception du risque et des pratiques de prévention induites par l'essai.

Vous êtes libre de refuser d'y participer, tout en participant à l'essai principal.

Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

### En quoi consiste cette sous-étude ?

Vous serez mis en contact avec les chercheurs en sciences sociales responsables de l'étude et un premier entretien vous sera proposé autour de la date d'inclusion. Les entretiens auront lieu, en dehors des visites de l'essai principal. La durée des entretiens sera d'environ 2h à l'inclusion et à M18, 1h à M6. Les entretiens seront enregistrés afin d'être analysés.

---

## XI. RISQUES ET BENEFICES

---

### Bénéfices attendus

Dans le cadre de l'essai, vous bénéficierez

- d'un accompagnement et des informations sur la prévention de l'infection par le VIH et des autres infections sexuellement transmissibles
- du dépistage et traitement gratuit de toutes les infections sexuellement transmissibles, et ordonnance de traitement pour votre ou vos partenaires
- de vaccinations gratuites contre l'hépatite A et B en l'absence de séro-protection
- de traitement post exposition de l'infection par le VIH
- d'une prise en charge précoce de l'infection VIH si elle survient
- de la remise de préservatifs et de gels

Vous contribuerez à l'amélioration des connaissances dans le domaine de la prévention de l'infection par le VIH. Vous serez acteur d'une recherche dont les résultats pourront bénéficier à de nombreuses personnes.

### Risques

Les risques possibles dans le cadre de votre participation à l'essai sont liés aux prises de sang et au médicament. Les risques liés à la prise de sang incluent une douleur, un saignement, une

ecchymose (bleu). La plupart des effets indésirables du Truvada® sont modérés et passagers, et n'entraînent pas l'arrêt du traitement.

• Les effets indésirables **les plus fréquents** sont les suivants :

nausées, vomissements, diarrhées, maux de tête, sensations vertigineuses, fatigue, augmentation de la créatinine (marqueur du fonctionnement des reins)

Dans l'essai iPrEx (essai de prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH réalisé en Amérique de Sud, aux Etats-Unis, en Afrique du Sud et en Thaïlande), les effets indésirables les plus fréquents ont été, des maux de tête (4% des participants du groupe Truvada® et 3% du groupe placebo), des diarrhées (4% des participants du groupe Truvada® et 4% du groupe placebo), des nausées (2% des participants du groupe Truvada® et moins de 1% du groupe placebo), des augmentations de la créatinine (2% des participants du groupe Truvada® et 1% du groupe placebo) et des pertes inexplicables de poids (2% des participants du groupe Truvada® et 1% du groupe placebo).

• Les autres effets indésirables pouvant être observés sont les suivants :

douleurs abdominales, inconfort digestif, insomnie, rêves anormaux, éruption cutanée, urticaire, troubles de la pigmentation (décoloration possible surtout chez les sujets de race noire : paumes et plantes des pieds), diminution des globules blancs (neutropénie), augmentation excessive des graisses dans le sang ou triglycérides (hypertriglycéridémie) et/ou du sucre dans le sang (hyperglycémie), anomalies des tests biologiques du fonctionnement du foie et du pancréas.

• Plus rarement : diminution des globules rouges (anémie), baisse de la densité osseuse à long terme, insuffisance rénale. Au cours du traitement par ténofovir, le médecin vous prescrira donc régulièrement un bilan sanguin de la fonction rénale.

### Surveillance

En cours d'essai si, par exemple, vous avez des problèmes de santé et que des traitements sont nécessaires, ou si des effets indésirables le justifient, vous pouvez décider à tout moment avec le médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai d'arrêter le traitement de l'essai. Vous continuerez à être suivi dans l'essai.

En début d'essai il vous sera remis une carte indiquant votre participation à l'essai. En cas d'absence du médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai ou d'impossibilité de le joindre et s'il s'agit d'une urgence et que votre prise en charge médicale nécessite la connaissance du traitement pris : Truvada® ou placebo, le médecin qui vous prendra en charge pourra contacter le numéro de téléphone qui figure sur cette carte.

Tout au long de l'essai, des comités scientifiques surveillent la survenue d'effets indésirables, d'échecs de la stratégie. Ils comprennent des représentants issus de la société civile (associations de lutte contre le sida, associations LGBT). Ces comités veillent à la sécurité des personnes participantes et au bon déroulement de la recherche. Si nécessaire, par exemple pour des raisons de sécurité, ils peuvent décider de mettre un terme à l'essai.

---

## XII. QUE SE PASSERA-T-IL A LA FIN DE L'ESSAI ?

[Vous serez informé par le médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai, du traitement qui vous a été attribué au cours de l'essai : Truvada® ou placebo.](#)

Si les résultats sont favorables et démontrent un bénéfice de l'intervention thérapeutique, une nouvelle étude dite « en ouvert » sera proposée aux participants qui le souhaiteraient avec mise à disposition pour tous de Truvada® pendant une période d'au moins un an.

Chaque participant peut faire le point avec le médecin sur son vécu pendant l'essai.

Les résultats globaux de l'essai (résultats pour l'ensemble des participants, jamais nominatifs) sont communiqués après la fin de l'essai aux personnes qui le souhaitent.

---

### XIII. QUELS SONT VOS DROITS ?

---

Afin de compléter cette information, nous vous rappelons que vous pouvez :

- prendre le temps de réfléchir avant de décider de participer à cet essai,
- quitter l'essai à tout moment, sans donner de raison, en le disant simplement à l'équipe de l'essai,
- connaître les informations sur votre santé,
- être tenu informé en cas d'événement pouvant avoir des conséquences sur le déroulement de l'essai
- être informé de vos résultats et des résultats globaux de l'essai,
- vérifier et rectifier les données vous concernant,
- vous opposer à la transmission des données vous concernant,
- obtenir des dédommagements en cas de préjudice.

#### Les données vous concernant :

Dans le cadre de l'essai auquel l'Inserm – ANRS vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'essai au regard de l'objectif de la recherche qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à votre mode de vie, ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à l'essai, votre profil sociodémographique (pays de naissance, niveau d'étude, situation professionnelle), votre origine ethnique, des données relatives à votre vie sexuelle, seront transmises au Promoteur de l'essai ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger.

Ces données ne seront pas identifiées par votre nom et prénom mais par un numéro et un code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères (Agence du médicament...) ou à d'autres partenaires de l'Inserm-ANRS.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à l'essai.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Pour toute question concernant ces droits, vous pouvez vous adresser au médecin qui vous suit dans le cadre de l'essai. Si vous le souhaitez, des informations sur l'essai et votre participation seront communiquées à votre médecin traitant.

Cet essai a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 29/09/2011 et l'autorisation de l'Afssaps le 26/08/2011. L'amendement n°1 au protocole a reçu l'avis

favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 26/01/2012. L'amendement n°2 au protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 29/03/2012 et l'autorisation de l'Afssaps le 24/02/2012. L'amendement n°3 au protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 28 juin 2012. L'amendement n°4 au protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 28/03/2013. L'amendement n°5 au protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 25/04/2013 et l'autorisation de l'ANSM le 03/05/2013. L'amendement n°6 au protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 03/10/2013. L'amendement n°7 au protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 12/09/2013 et l'autorisation de l'ANSM le 26/09/2013. L'amendement n°8 au protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le 30/01/2014 et l'autorisation de l'ANSM le 14/02/2014. L'amendement n°9 au protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV le xx/xx/2014 et l'autorisation de l'ANSM le xx/xx/2014.

Le promoteur de cet essai, l'Inserm - ANRS a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, auprès de la Société hospitalière d'assurances mutuelles - 18, rue Edouard Rochet - 69372 Lyon Cedex 08.

Le Code de la Santé Publique garantit, de plus, une indemnisation aux personnes ayant subi un préjudice du fait de la participation à une recherche.

Nous vous informons que vous serez inscrit (nom et prénom, nom de l'essai et période de participation) par le médecin de l'essai dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du Code de la Santé Publique.

Vous avez la possibilité de vérifier auprès du Ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la Santé Publique.

---

#### **XIV. QUE FAIRE SI VOUS AVEZ DES PROBLEMES OU DES QUESTIONS?**

---

Si vous avez des problèmes médicaux ou des questions concernant cet essai, ou en cas de préjudice lié à la recherche, ou en ce qui concerne vos droits en tant que participant au projet de recherche, vous pouvez contacter le Dr....., téléphone : .....

## Information sur le devenir de vos prélèvements biologiques à l'issue de l'essai

Monsieur,

Comme cela vous a été précisé dans la note d'information spécifique à l'essai ANRS IPERGAY auquel il vous a été proposé de participer, il est prévu de réaliser des prélèvements de sang et des prélèvements biologiques pour la recherche d'infections sexuellement transmissibles.

Si les échantillons ne sont pas utilisés en totalité à la fin de cet essai, ils pourront être utilisés pour d'autres recherches scientifiques sur la pathologie VIH et autres infections sexuellement transmissibles, sauf opposition de votre part.

Ces échantillons restants :

- seront conservés à l'EFS (Etablissement Français du Sang – site de Beynost) en charge de la gestion logistique pour le compte de l'ANRS, et sous la responsabilité scientifique de l'Inserm SC10-US019 (Hôpital Paul Brousse, Villejuif). Ils y seront conservés tant que l'ANRS aura l'autorisation de conserver une collection biologique.
- ne pourront en aucun cas servir à l'examen de caractéristiques génétiques sans un consentement écrit de votre part.
- pourraient être mis en relation avec vos données médicales recueillies initialement pour l'essai ANRS IPERGAY. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi. Ces droits s'exercent auprès du médecin investigateur qui vous suit dans le cadre de l'essai ANRS IPERGAY.

**Vous pouvez librement, et à tout moment, vous opposer à cette utilisation ultérieure à but de recherche en vous adressant au médecin investigateur de l'essai.**

Votre décision sera sans conséquence sur votre participation à l'essai ANRS IPERGAY ou votre prise en charge médicale tout au long de l'essai.

- 
- Conformément à la loi aucune rémunération ne peut vous être versée.
  - Les échantillons cédés ne pourront être vendus.
  - Pour la gestion des échantillons, l'EFS utilise un fichier informatique autorisé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Ce fichier contient des données anonymisées permettant d'identifier les échantillons.
-

Version n°87.0 du ~~13/04/09~~/2014 ayant reçu l'avis favorable du CPP Ile de France IV le ~~30xx/04-xx~~/2014

Promoteur : Inserm-ANRS

Investigateur coordonnateur : Pr. Jean-Michel MOLINA

Mr .....(nom et prénom)

**Je certifie :**

- avoir reçu la note d'information du ~~13/04/09~~/2014,
- avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais sur la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cet essai,
- avoir eu un délai de réflexion suffisant entre l'information et la signature de ce formulaire de consentement.

J'ai compris les contraintes, en particulier les visites régulières à l'hôpital et les prélèvements, et les bénéfices liés à ma participation à cet essai qui durera au maximum 4 années.

J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cet essai à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer le médecin.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment et en accord avec moi, conformément à l'état des connaissances sur l'infection par le VIH.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang et biologiques seront effectués pendant l'essai et conservés de façon anonymisée. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par l'essai.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cet essai soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

J'accepte que les scientifiques impliqués dans cet essai, ainsi que les personnes mandatées par les Autorités de Santé, en France et à l'étranger, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'essai de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

A l'issue de l'essai, je pourrai être informé des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin investigateur de l'essai.

J'ai bien été informé par la note explicative que mes échantillons biologiques pourront être utilisés à l'issue de l'essai pour d'autres recherches sur l'infection VIH et autres infections sexuellement transmissibles, **sauf si je m'y oppose**.

 J'autorise la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures

 Je m'oppose à la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de l'essai.

**J'accepte librement de participer à cet essai dans les conditions précisées dans la note d'information.**

Signature du participant

 J'accepte de participer à l' <Etude des marqueurs génétiques >  OUI  NON

 J'accepte de participer à l' <Etude du transcriptome >  OUI  NON

 J'accepte de participer à l' <Etude cytologie anale et HPV >  OUI  NON

 J'accepte de participer à l' <Etude socio-comportementale >  OUI  NON
Le 

--	--	--	--	--	--	--	--

**Je soussigné(e), Dr.....certifie avoir communiqué au participant toute l'information relative à cet essai, avoir répondu à ses questions et recueilli son consentement.**
Le 

--	--	--	--	--	--	--	--

Signature du médecin

Ecrire ou coller étiquette fournie par le promoteur

Nom du service : .....

Adresse et Téléphone :

**EXEMPLAIRE PARTICIPANT (attaché à la note)**

120/174



## Note d'information concernant la sous-étude

### « Etude de pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir au niveau sanguin, salivaire et rectal »

Version n°7.0 du 13/01/2014 ayant reçu l'avis favorable du CPP Ile de France IV le 30/01/2014

#### Dans le cadre de l'essai ANRS IPERGAY

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

#### TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE » EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES

Si vous acceptez de participer à l'essai, le médecin investigateur peut en plus vous proposer de participer à la sous étude « Etude de pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir au niveau sanguin, salivaire et rectal », l'emtricitabine et le ténofovir étant les 2 molécules qui constituent le Truvada®.

L'objectif de la sous-étude est de mesurer les concentrations des 2 molécules dans le sang (dans le sang total, le plasma et dans les cellules), la salive et le tissu rectal à différents temps (0, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, et 24h) au cours des 24 premières heures suivant une prise unique de 2 comprimés de Truvada®, et uniquement dans le sang les 15 jours suivant la prise du médicament. Cette étude permettra d'évaluer également l'infection des tissus rectaux par le VIH en fonction de la quantité d'antirétroviraux dans ces tissus.

Cette étude sera réalisée avant que vous soyez inclus dans l'essai principal. Elle se déroulera sur 3 semaines :

Première semaine	Deuxième semaine	Troisième semaine
une journée à l'hôpital de jour plus un rendez-vous le lendemain matin	2 prélèvements sanguins : 1 prélèvement un jour et 1 deuxième un autre jour (non consécutif du 1 <sup>er</sup> jour)	2 prélèvements sanguins : 1 prélèvement un jour et 1 deuxième un autre jour (non consécutif du 1 <sup>er</sup> jour)

L'étude sera réalisée chez 12 volontaires.

Vous êtes libre de refuser de participer à cette sous-étude, tout en participant à l'essai principal. Si vous acceptez d'y participer, il vous suffit de l'indiquer sur le formulaire de consentement.

#### En quoi consiste cette sous-étude ?

Si vous acceptez de participer à cette sous-étude, la première semaine vous vous rendez à l'hôpital de jour de l'Hôpital Saint-Louis - 1, avenue Claude Vellefaux - Paris 75010 - entre 8 h et 8h30 du matin. Un dispositif de prélèvement (Cathlon) sera mis en place dans une veine du bras pour pouvoir effectuer des





## Formulaire de consentement de la sous-étude de pharmacocinétique

Version n°7.0 du 13/01/2014 ayant reçu l'avis favorable du CPP Ile de France IV le 30/01/2014

Promoteur : Inserm-ANRS

Investigateur coordonnateur : Pr. Jean-Michel MOLINA

Mr .....(nom et prénom)

**Je certifie :**

- avoir reçu la note d'information concernant la sous-étude de pharmacocinétique du 13/01/2014,
- avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais sur la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cette sous-étude,
- avoir eu un délai de réflexion suffisant entre l'information et la signature de ce formulaire de consentement.

J'ai compris les contraintes liées à ma participation, en particulier la réalisation des différents prélèvements (sanguins, salivaires et rectaux) et le fait de rester 8 heures dans le centre investigateur et de revenir le lendemain pour un prélèvement (sanguin et salivaire), ainsi que 2 fois par semaine au cours des 2 semaines suivantes pour un prélèvement sanguin.

J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cette sous-étude à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer le médecin.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang, de salive et de tissu rectal seront effectués pendant la sous-étude et conservés de façon anonymisée. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par la sous-étude.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cet essai soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

J'accepte que les scientifiques impliqués dans cette étude, ainsi que les personnes mandatées par les Autorités de Santé, en France et à l'étranger, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'essai de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

J'ai bien été informé par la note explicative figurant dans la note d'information de l'essai principal que mes échantillons biologiques pourront être utilisés à l'issue de l'essai pour d'autres recherches sur l'infection VIH et autres infections sexuellement transmissibles, **sauf si je m'y oppose.**

J'autorise la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures

Je m'oppose à la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de l'essai.

J'accepte librement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information.

Le 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Signature du participant

--

Je soussigné(e), Dr .....certifie avoir communiqué au participant toute l'information relative à cette sous-étude, avoir répondu à ses questions et recueilli son consentement.

Le 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Signature du médecin

--

Ecrire ou coller étiquette pré-remplie

Nom du service : .....

Adresse et téléphone: .....

**EXEMPLAIRE PARTICIPANT (attaché à la note)**

## Formulaire de consentement de la sous-étude de pharmacocinétique

Version n°7.0 du 13/01/2014 ayant reçu l'avis favorable du CPP Ile de France IV le 30/01/2014

Promoteur : Inserm- ANRS

Investigateur coordonnateur : Pr. Jean-Michel MOLINA

Mr ..... (nom et prénom)

**Je certifie :**

- avoir reçu la note d'information concernant la sous-étude de pharmacocinétique du 13/01/2014,
- avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais sur la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cette sous-étude,
- avoir eu un délai de réflexion suffisant entre l'information et la signature de ce formulaire de consentement.

J'ai compris les contraintes liées à ma participation, en particulier la réalisation des différents prélèvements (sanguins, salivaires et rectaux) et le fait de rester 8 heures dans le centre investigateur et de revenir le lendemain pour un prélèvement (sanguin et salivaire), ainsi que 2 fois par semaine au cours des 2 semaines suivantes pour un prélèvement sanguin.

J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cette sous-étude à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer le médecin.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang, de salive et de tissu rectal seront effectués pendant la sous-étude et conservés de façon anonymisée. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par la sous-étude.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cet essai soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

J'accepte que les scientifiques impliqués dans cette étude, ainsi que les personnes mandatées par les Autorités de Santé, en France et à l'étranger, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'essai de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

J'ai bien été informé par la note explicative figurant dans la note d'information de l'essai principal que mes échantillons biologiques pourront être utilisés à l'issue de l'essai pour d'autres recherches sur l'infection VIH et autres infections sexuellement transmissibles, **sauf si je m'y oppose.**

 **J'autorise la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures**
 **Je m'oppose à la conservation de mes échantillons biologiques pour des recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de l'essai.**

**J'accepte librement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information.**  
Signature du participant

Le 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--

**Je soussigné(e), Dr** ..... **certifie avoir communiqué au participant toute l'information relative à cette sous-étude, avoir répondu à ses questions et recueilli son consentement.**

Le 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Signature du médecin

**Ecrire ou coller étiquette pré-remplie**

Nom du service :

Adresse et téléphone :

--

**EXEMPLAIRE INVESTIGATEUR (une copie est faite pour le promoteur)**

125/174

## ANNEXE E : REFERENTIEL POUR LE COUNSELING DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY

Jean-Marie LE GALL et Marie PREAU

### Les principes de l'accompagnement et du counseling proposé

Les entretiens pré-test sont réalisés par le médecin à chaque visite. Ces entretiens sont appuyés par un guide d'entretien proposant quelques questions ouvertes systématisées et un suivi de réalisation par le médecin pour les différentes étapes (modèle de suivi testé dans le protocole ANRS COMTEST).

En parallèle de cet entretien bref, l'accompagnateur sur site réalise à chaque visite un counselling préventif bref qui lui permet d'explorer la perception des risques, les comportements mis en œuvre ainsi que d'évoquer l'observance.

En plus de ce package « obligatoire », chaque participant se voit proposer de poursuivre une démarche personnelle en participant de un à trois entretiens de type motivationnel dans l'année. L'acceptation, le suivi et l'impact d'une démarche volontaire de soutien par les participants de l'essai nous semble un élément intéressant à valoriser dans l'essai. Il permet de compléter l'analyse d'une intervention de prévention comme cet essai en évitant de penser que les effets de l'intervention sont uniquement dus à la présence ou non d'une molécule active. Les résultats intermédiaires des résultats des études PrEP en Afrique vont d'ailleurs dans ce sens.

Enfin, il sera proposé à chaque participant de participer à des focus group (entretien collectif semi-directif) durant les trois premiers mois de l'essai pour échanger sur l'observance au traitement et le vécu de la participation à l'essai.

### Modalités des différents types d'entretien de counseling

#### 1. Entretien pré-test réalisé par le médecin à chaque consultation du protocole

Activité	Méthode	Temps (minutes)
Introduction Prise de contact		1
Evaluation des risques pris	Durant les (x) mois qui vient de s'écouler, comment estimez-vous vos prises des risques lors d'une ou plusieurs relations sexuelles ?	2
Evaluation de l'observance Perception des liens entre observance et prises de risque	Quelles difficultés avez-vous rencontrées dans la prise de vos comprimés ? Comment pensez-vous avoir suivi le schéma de prescription de vos comprimés, à chaque fois que c'était nécessaire ?	3
Echange médical autour de l'observance	Quelles sont vos questions par rapport à la prise des comprimés ?	2
Anticipation et plan de prévention	Comment anticipez-vous le résultat des tests pour les IST et pour le VIH? Comment envisagez-vous les choses pour les jours à venir par rapport à tout cela ?	4

## 2. Entretien post-test réalisé par téléphone par l'accompagnateur du site

Pour les volontaires dont les examens complémentaires ne montrent aucun signe d'infection ni par le VIH, ni par des IST, il n'est pas prévu de remise de résultat sur le site. Nous pensons utile que ce résultat négatif soit accompagné par un entretien téléphonique (de type entretien post test allégé) pour s'assurer de la compréhension de la portée du résultat, notamment sur les fenêtres sérologiques.

Si un des examens complémentaires révèle une anomalie, le volontaire se voit proposer par l'accompagnateur un rendez-vous avec un médecin qui dans ce cas assure la remise des résultats et réalise un entretien post test de visu.

Activité	Méthode	Temps
Remise du résultat	Discussion	1
Information sur la signification du résultat	Discussion	1
Question ouverte sur le ressenti du résultat	Comment vivez-vous ce résultat ?	2
Question ouverte sur l'impact du résultat quant aux comportements à venir	Vu votre résultat, comment envisagez-vous les choses lors de vos prochaines relations sexuelles ? Avec qui êtes-vous susceptible de parler de ce résultat ?	3

## 3. Entretien préventif bref réalisé à chaque visite sur le site par l'accompagnateur

Lors de l'accueil des volontaires, l'accompagnateur prend le temps d'un entretien dont l'objectif est de laisser la place à l'expression des vécus des volontaires de l'essai dans un cadre non médical. A titre d'exemple cet entretien pourra suivre la trame suivante :

Activité		Temps
Introduction Prise de contact	Discussion	1
Evaluation des risques (exposition au risque selon les moyens de protection)	Discussion	2
Autoévaluation des prises de risque (perception d'exposition au risque selon les moyens de protection)	Discussion	3
Exploration des stratégies mise en œuvre (intentionnalité-action)	Discussion	4
Auto identification des barrières et des difficultés	Discussion	2
Plan de prévention (intentionnalité-motivation)	Discussion	3

## 4. Entretien volontaire de type motivationnel réalisé par les intervenants hors site

L'entretien motivationnel est une méthode semi directive, centrée sur la personne qui permet de faire émerger ses résistances et d'orienter la personne vers une augmentation de sa motivation à agir et à changer [1]. Le vecteur central réside dans la conviction (l'importance d'adopter des comportements plus sécuritaires) et la confiance (degré de confiance en ses propres capacités d'adopter des comportements sécuritaires) que l'on accorde au changement et c'est la motivation qui en serait le moteur. Il s'agit d'une méthode ou d'une approche de communication, qui permet de faire émerger et de résoudre, chez la personne, une ambivalence, entre le statut quo et l'actualisation du changement, permettant de faciliter la modification de son comportement. Ce type d'intervention porte un regard nouveau sur

une intervention souvent traditionnelle où le réflexe correcteur et l'élaboration de conseil à appliquer, priment sur toutes les autres manières d'intervenir.

Ainsi, le postulat de base stipule qu'il n'est pas toujours évident pour une personne de changer son comportement. En effet, la difficulté réside dans le fait que la personne qui entre dans le protocole PrEP n'est pas réceptive à un discours qui semble moraliser ou juger ses comportements. Cette réalité prend d'ailleurs une plus grande ampleur auprès d'une population pour qui la sexualité a pu être vécue de manière répressive. De plus, la personne ne réalise peut-être pas la nécessité de changer ses pratiques. L'entretien motivationnel devrait donc permettre l'émergence d'un discours dissonant qui peut apparaître chez une personne. Ainsi, pour que le processus de changement puisse opérer, la personne comme l'intervenant doit travailler sur la motivation.

Le changement est défini comme le résultat de la modification d'un comportement. Prochaska et Di Clément [2] se sont intéressés aux processus en lien avec l'intention de changement. Ils ont décrit 5 phases :

- Pré-intention de changement
- Intention de changement
- Préparation à l'action
- Action
- Maintien du changement

L'intérêt sera d'amener la personne, a minima, à l'intention de changement, définit par les auteurs.

- Pour la personne : sa motivation au changement dépend de son désir, de sa volonté de changer, de sa capacité à effectuer ce changement. La personne doit réaliser qu'il existe une divergence entre sa situation actuelle (statut quo) et ce vers quoi elle aimerait tendre. Cet état de tension a été nommé par Festinger comme un état de dissonance cognitive [3]. Ce dernier la définit comme « un état de tension désagréable dû à la présence simultanée de deux cognitions (idée, opinion, comportement) psychologiquement inconsistantes ». L'individu est en position d'inconfort lorsque ses pensées sont contradictoires avec ses actes et donc va avoir tendance à réduire cette contradiction. La personne doit également travailler sur la confiance en sa capacité de changer, afin de modifier ses actes et non seulement sa façon de penser.

- Pour l'intervenant, l'objectif consiste à identifier et à explorer l'importance accordée, la capacité à opérer un changement chez la personne et par la suite de favoriser une évolution du comportement grâce à sa compétence dans la gestion de l'entretien. Plusieurs techniques d'entretien permettent de favoriser un climat de confiance : C. Rogers décrit des attitudes nécessaires mais non suffisantes permettant d'optimiser le bon déroulement d'une relation d'aide : l'écoute active, l'acceptation inconditionnelle de l'autre, l'absence de jugement, l'empathie [4]. C'est grâce à ces conditions que la perspective de changement pourra être entrevue. Si l'intervenant identifie chez la personne un désir de changement, il devra également renforcer l'estime de la personne, dans l'intention d'une modification des actes et non du système de penser, par le biais de la congruence. Le respect des attitudes de Porter [5] est également un outil pour l'entretien. L'attitude de compréhension qui se manifeste, entre autres, par la reformulation ou par le reflet de sentiment, permettra de favoriser le climat de confiance.

Pour résumer, les principes de base de l'approche de l'entrevue motivationnelle sont les suivants (Miller & Rollnick, 2006) : exprimer de l'empathie, développer sur les divergences, les doutes donc augmenter l'ambivalence de la personne, éviter l'argumentation, jongler avec la résistance, Renforcer le sentiment d'efficacité personnelle, le vecteur central réside dans la conviction (l'importance d'adopter des comportements plus sécuritaires) et la

confiance (degré de confiance en ses propres capacités d'adopter des comportements sécuritaires) que l'on accorde au changement et c'est la motivation qui en serait le moteur. L'entretien motivationnel a pour objectif de développer les divergences pour augmenter la perception de l'importance de changer, d'aider la personne à explorer et résoudre son ambivalence.

Référence :

1. Miller, W.R. Rollnick, S (2006). *L'entretien motivationnel- aider la personne à engager le changement*. Paris. Interéditions-Dunod.
2. Prochaska, J.O. and C.C. Di Clemente, *The Transtheoretical Approach: Crossing Traditional Boundaries of Therapy*. Vol. 111. 1984, Homewood: Down Jones Irwin.
3. Festinger, L., *A Theory of Cognitive Dissonance*. 1957, Stanford: Stanford University Press.
4. Rogers, C., *Le développement de la personne*. 1967, Paris: Dunod.
5. Porter, G.H., *An introduction to therapeutic counseling*. 1950, Boston: Houghton Mifflin.

#### 5. Focus group "observance"

Ces focus groups visent deux objectifs:

- Un objectif opérationnel d'accompagnement des volontaires entrant dans l'essai sous une forme de partage d'expérience, de confrontation des difficultés et des solutions pour suivre le protocole.
- un objectif de recueil de données (enregistrement et analyse des échanges) qui viendront compléter les entretiens individuels de la partie qualitative de l'essai.

Ces entretiens seront conduits en petit groupe (maximum dix personnes) sous une forme semi-directive avec une grille d'animation. L'animation sera confiée à des intervenants communautaires formés et encadrés.

**Parcours d'un participant dans l'essai IPERGAY :**

<b>Etapas / Lieux</b>	<b>Calendrier</b>	<b>Interventions biomédicales</b>	<b>Interventions communautaires</b>	<b>Recueil de données</b>
Recrutement / lieux de sociabilité, Consultation dépistage et IST		Information, entretien	Contacts, Entretien	Nombre de contact, matériel distribué
Pré-inclusion Consentement / Sites		Consultation Dépistage IST VIH Bilan	Counseling préventif	Nombre de contact, matériel distribué CRF
Inclusion / Sites	<b>J0</b>	Consultation, prescription	Counseling préventif	Questionnaire comportemental détaillé + CRF
			Proposition entretien motivationnel (EM) (1)	Etude qualitative socio comportementale uniquement pour 60 volontaires Participation EM O/N, Mois, Nombre de participation, questionnaire satisfaction
Sites ou lieux associatifs			Proposition Focus groupe observance (1)	Enregistrement Recueil participation (O/N), nombre de participation
	<b>M1</b>	Consultation, dépistage IST, VIH	Counseling préventif Entretien pré test	Questionnaire comportemental bref + CRF
			Proposition entretien motivationnel (1 ou 2*)	
			Proposition Focus groupe observance (2)	
	<b>M2</b>	Consultation, dépistage IST, VIH	Counseling préventif Entretien pré test	Questionnaire comportemental bref + CRF
			Proposition entretien motivationnel (2)	
			Proposition Focus groupe observance (3)	
	<b>[M2+15j - M4-15j]</b>		Contact téléphonique accompagnateur	Questionnaire module Observance
	<b>M4</b>	Consultation, dépistage IST, VIH	Counseling préventif Entretien pré test	Questionnaire comportemental bref + CRF
	<b>[M4+15j - M5-15j]</b>		Contact téléphonique accompagnateur	Questionnaire module Observance
	<b>M6</b>	Consultation, dépistage IST, VIH	Counseling préventif Entretien pré test	Questionnaire comportemental bref + CRF
	<b>....</b>		Proposition entretien motivationnel (3)	

\* Le premier entretien motivationnel sera proposé soit à J0 soit à M1



**ANNEXE F : ETUDE SOCIO-COMPORTEMENTALE**  
**GRILLES THEMATIQUES DES ENTRETIENS QUALITATIFS - DEROULEMENT DES INCLUSIONS**

Gabriel GIRARD

• **Grilles thématiques des entretiens qualitatifs**

Entretien à l'inclusion

Biographie

- Données socio-démographiques (âge, lieu de résidence, activité professionnelle)
- Information sur la trajectoire de vie : ruptures, déménagements, perception de soi dans son milieu social

Biographie sexuelle

- Découverte de la sexualité
- Découverte de l'homosexualité
- Coming out de l'orientation sexuelle
- Premières relations
- Fréquence de la sexualité
- Répertoire des pratiques
- Type de partenaires : réseaux sexuels, lieux de rencontre
- Réseaux de sociabilités fréquentés

Perception de la prévention et du risque

- Connaissance de la prévention
- Perception des pratiques/situations à risque
- Types d'usage du préservatif et négociation avec le/les partenaires
- Pratiques de réduction des risques : perception et mise en œuvre éventuelle

Perception de l'essai

- Connaissance des enjeux de la PrEP
- Anticipation d'éventuels effets pour soi/pour la communauté
- Inquiétudes et espoirs

Entretien M6

Perception de soi dans l'essai :

- Confort et inconfort ressenti dans l'accompagnement
- Acceptabilité de la PrEP
- Avec qui le répondant en a-t-il parlé ?
- Comment sa participation à l'essai est-elle perçue par l'entourage ? Par lui ?

Biographie sexuelle depuis l'inclusion

- Nombre et type de partenaires
- Modification éventuelle du réseau sexuel ? Du répertoire de pratiques ? Des modes de rencontre ?
- Comportements de prévention/RdR mis en œuvre

PrEP et comportements sexuels

- Perception des effets sur ses propres pratiques sexuelles
- Modification éventuelle du recours au préservatif
- Modification éventuelle du recours à la RdR

**Perception de la prévention et du risque**

- Modification de la connaissance de la prévention
- Modification de la perception des pratiques/situations à risque
- Usage de produits psychoactifs
- Effets perçus du counselling

**Entretien M18****Perception de soi dans l'essai :**

- Confort et inconfort ressenti dans l'accompagnement
- Acceptabilité de la PrEP
- Avec qui le répondant en a-t-il parlé ?
- Comment sa participation à l'essai est-elle perçue par l'entourage ? Par lui ?

**Biographie sexuelle depuis l'inclusion**

- Nombre et type de partenaires
- Modification éventuelle du réseau sexuel ? Du répertoire de pratiques ? Des modes de rencontre ?
- Comportements de prévention/RdR mis en œuvre

**PrEP et comportements sexuels**

- Perception des effets sur ses propres pratiques sexuelles
- Modification éventuelle du recours au préservatif
- Modification éventuelle du recours à la RdR

**Perception de la prévention et du risque**

- Modification de la connaissance de la prévention
- Modification de la perception des pratiques/situations à risque
- Usage de produits psychoactifs
- Effets perçus du counseling

**Bilan général de la participation à l'essai**

- **Déroulé des inclusions pour les entretiens qualitatifs**

L'inclusion dans le volet qualitatif est prévue selon le schéma suivant :

Période d'inclusion	Première période (3 mois)	Seconde période (3 mois)	Troisième période (3 mois)	Quatrième période (3 mois)	Total
Nombre de répondants (Paris)	8	8	8	8	<b>32</b>
Nombre de répondants (Lyon)	2	2	2	2	<b>8</b>
Nombre de répondants (Montréal)	5	5	5	5	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>60</b>

Les périodes d'inclusion ont lieu tous les 6 mois, pour une durée de 3 mois. La proposition est alors faite systématiquement aux nouvelles personnes entrant dans l'essai de participer au volet qualitatif de la recherche.

Le tableau ci-dessus présente le nombre de personnes à recruter selon les villes et les périodes d'inclusion.

**ANNEXE G: DEPISTAGE ET PRISE EN CHARGE DES IST AU COURS DE L'ESSAI**

(Réf.42)

L'évaluation de l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) et de leur réponse au traitement fait partie des objectifs secondaires de l'essai.

Elle implique un examen clinique et un dépistage systématique à la recherche de diverses IST par l'investigateur lors des consultations protocolaires et la notification de toutes les IST survenues entre les visites (en documentant si possible diagnostic et traitement).

**A) La surveillance systématique est consignée dans le tableau de la page suivante**

CONFIDENTIEL

S-4	J0	M1	M2, et à chaque visite...	M6, et tous les 6 mois
<p><b>Antécédents IST</b></p> <p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>	<p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>	<p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>	<p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>	<p><b>Examen clinique :</b> Examen de la gorge, anus, testicules, verge, et ganglions inguinaux</p> <p>Symptômes cliniques des IST à consigner (ulcérations buccale, anale, génitale ; condylomes ; symptômes urétraux : écoulement, brûlures, picotements ; douleur testiculaire ; ano-rectite...)</p>
Prélèvements selon les symptômes (IST)	<p><b>Dépistage systématique des IST :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prélèvements sur écouvillon buccal et anal (PCR Gonocoque-Chlamydia, HPV)</li> <li>-Recueil premier jet urine (PCR Gonocoque-Chlamydia)</li> </ul>	Prélèvements selon les symptômes (IST)	Prélèvements selon les symptômes (IST)	<p><b>Dépistage systématique des IST :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prélèvements sur écouvillon buccal et anal (PCR Gonocoque-Chlamydia, HPV)</li> <li>-Recueil premier jet urine (PCR Gonocoque-Chlamydia)</li> </ul>
<p><b>Sérologies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hépatite B : Ag HBs, Ac anti Hbc et Ac anti HBs</li> <li>-Hépatite C: anti VHC (avec PCR VHC si sérologie positive)</li> </ul>	<p><b>Si Ag Hbs, Ac anti Hbc et anti Hbs négatifs</b> (bilan S-4) : 1<sup>ère</sup> injection de vaccin VHB</p> <p><b>Sérologies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Syphilis</li> <li>-Hépatite A : IgG</li> </ul>	<p><b>Si Ag Hbs, Ac anti Hbc et anti Hbs négatifs</b> (bilan S-4) : 2<sup>ème</sup> injection de vaccin VHB</p> <p><b>Si IgG VHA négatifs</b> (bilan J0) : 1<sup>ère</sup> injection vaccin VHA</p>		<p><b>M6 :</b> 3<sup>ème</sup> injection de vaccin VHB (si Ag Hbs, Ac anti Hbc et Ac anti Hbs négatifs à S-4) ; et 2<sup>ème</sup> injection de vaccin VHA (si IgG VHA négatifs à J0)</p> <p><b>M12 :</b> contrôle vaccination VHB et VHA avec dosage des Ac anti Hbs, et des Ac anti-VHA</p> <p><b>Sérologie</b></p> <p>Syphilis</p>
	<b>Sérothèque</b>	<b>Sérothèque</b>	<b>Sérothèque</b>	<b>Sérothèque</b>

En cas de refus de vaccination contre le VHB ou le VHA à J0, celle-ci pourra être réalisée plus tard dans le protocole avec le même schéma d'injections. Par ailleurs, en cas d'élévation des ALAT en cours d'essai, et selon le contexte, une sérologie du VHC (sérologie et PCR), VHB (Ag Hbs) ou VHA (IgM et IgG) sera réalisée.

**\* Dépistage systématique des IST:**

Un même écouvillon permet de détecter par PCR plusieurs agents infectieux et 2 écouvillons seront réalisés (1 oral et 1 anal).

Cette recherche sera effectuée systématiquement **tous les 6 mois** et les résultats remis au volontaire pour la syphilis, les infections à chlamydia et gonocoque.

- PCR Urine : recueillir le premier jet d'urine dans un pot à ECBU, conserver à 4° (chlamydia, gonocoque)
- PCR Gorge : prélever en grattant les piliers postérieurs, l'intérieur des joues et le palais avec un écouvillon, dont on casse l'embout dans un milieu de transport COPAN 3 ml pour recherche de chlamydia et gonocoque, à conserver à 4° (un aliquot de surnageant sera conservé pour HPV) - Faire 1 prélèvement (1 écouvillon floqué)
- PCR anale: prélever avec un écouvillon introduit dans l'anus et tourné 2 ou 3 fois, dont on casse l'embout dans un milieu de transport COPAN 3 ml pour recherche de chlamydia et gonocoque, à conserver à 4° (un aliquot de surnageant sera conservé pour HPV) - Faire 1 prélèvement (1 écouvillon floqué)

Prélèvements supplémentaires pour les participants à l'étude ancillaire cytologie anale (200 participants) (cf. annexe I)

**En plus**

- à J0 et M24
  - . Prélèvement anal pour cytologie et virologie HPV avec un écouvillon dacron + milieu Thinprep (flacon ThinPrep de 20 mL)
  - . Prélèvement génital avec un écouvillon dacron + milieu Thinprep (tube ThinPrep de 10 mL)
  - . Oral : bain de bouche
- Visite M6, M12, M18
  - . Prélèvement anal et génital avec un écouvillon dacron + milieu ThinPrep (tube ThinPrep de 10 mL)
  - . Oral : bain de bouche

Sérologie de la syphilis : 1 tube sec test TPHA et VDRL (ou RPR) en utilisant le même test pour le même participant tout au long du protocole.

**B) Prise en charge des IST Symptomatiques****1- Urétrite avec écoulement (2 écouvillons cotons standard):**

**Prélèvement** : écouvillonnage de l'écoulement

Ensemencement d'une gélose au sang (PVX) et d'une gélose VCAT si cela est possible sur le site

Les géloses seront conservées la nuit dans une étuve à 37°, dans une jarre plastique enrichie en CO2 pour les boîtes VCAT.

Premier jet d'urine pour PCR *Chlamydia* + gonocoque conservé à 4°

**Traitement** :

Ceftriaxone 500 mg IM (ou cefixime 400 mg en dose unique en alternative)

Azithromycine 1g en 1 prise per os

Ordonnance pour le partenaire

## **2- Urétrite sans écoulement (dysurie, brûlures)**

**Prélèvement** : recueil du 1<sup>er</sup> jet d'urine pour PCR gonocoque-*chlamydia*, conservé à 4°

**Traitement** : Azithromycine 1g en 1 prise per os

## **3- Ulcération génitale (verge, anus, scrotum)**

Toute ulcération génitale doit faire l'objet d'un prélèvement. La seule exception peut être une récurrence herpétique typique (vésicules) déjà virologiquement documentée.

Aucun examen direct, notamment le fond noir, ne peut être envisagé dans le cadre des consultations protocolaires.

**Les prélèvements** bactériologiques doivent être faits selon le schéma suivant :

- a) Prélèvement avec un écouvillon floqué sur l'ulcération pour milieu transport COPAN ( PCR : ***Chlamydia* + herpès**)
- b) Ponction des ganglions, si fluctuation pour ensemencement milieu transport *Chlamydia* (**Nicolas Favre**)
- c) Premier jet d'urine pour PCR Gonocoque et *Chlamydia* systématique.
- d) Bilan sanguin : TPHA + VDRL

**Traitement** : Extencilline : une injection de 2,4 MU, IM, systématique

Valaciclovir 500 mgx2/j 5 jours si récurrence HSV  
500 mgx2/j 10 jours si primo infection

Doxycycline 100 mgx2/j pendant 21 jours si suspicion de  
Nicolas Favre

## **4- Condylomes**

C'est un diagnostic clinique.

**Traitement** : dépend du nombre de lésions et de leur topographie

Si peu de lésions : cryothérapie possible

Si lésions nombreuses : ordonnance d'Imiquimod (Aldara®) ou de Condyline®

Si lésions périanales : adresser en proctologie pour vérifier l'existence ou non de lésions intracanalaires à traiter

Adresser ces sujets en CS spécialisée pour le suivi

## **5- Ano-rectite (écoulement anal, douleur à la défécation ou lors des rapports anaux)**

**Prélèvement** avec un écouvillon au niveau de l'anus et du rectum pour PCR *Chlamydia*, gonocoque et Herpes (sur un même milieu de transport, conservé à 4°)

Sérologie : TPHA- VDRL

**Traitement** : Ceftriaxone 500 mg IM

Doxycycline 200 mg /j per os pendant 21 jours

Valaciclovir 100 mgx2/j 10 jours pour primo infection HSV

## **6- Eruption cutanée**

Eruption cutanée ou muqueuse évoquant une syphilis

**Diagnostic** : Sérologie TPHA, VDRL

Déclaration Invs

**Traitement** : Extencilline® 2,4M unités sauf allergie à la pénicilline

Doxycycline 100 mg x2/jour 15 jours si allergie à la pénicilline

**Si doute diagnostic on attend les résultats de la sérologie**

**En cas de syphilis latente, détectée uniquement sur la sérologie :**

- une seule injection d'Extencilline® si l'infection est précoce (test négatif il y a moins d'un an

- 3 injections à une semaine d'intervalle dans le cas contraire.

### **7- Adénopathies inguinales**

- Lymphogranulomatose vénérienne (Nicolas Favre) ganglions inguinaux unilatéraux et sensibles (rechercher une anorectite) : ponction du ganglion (milieu de transport COPAN) à la recherche de chlamydia et traitement par Doxycycline 100 mgx2/j pendant 21 jours

- Herpès génital : Valaciclovir 500 mgx2/j 5 jours si récurrence HSV  
500 mgx2/j 10 jours si primo infection

- Syphilis : Extencilline® 2,4M unités sauf allergie à la pénicilline

- Chancre mou (H. Ducreyi) : ulcération anale douloureuse avec ganglion inguinal suppuré : Azithromycine 1 g dose unique ou Ceftriaxone 500 mg IM

**Suivi après traitement des IST :**

- Donner une ordonnance de traitement pour les partenaires
- Une PCR de contrôle peut être envisagée pour le suivi des infections à chlamydia et gonocoque au moins 1 mois après le traitement, soit en pratique lors de la visite suivante
- Pour la syphilis, la surveillance sérologique est effectuée à 6 et 12 mois et on souhaite documenter une diminution par 4 du titre des anticorps non tréponémiques.

### **Schémas de vaccination contre les virus des hépatites**

Hépatite A : deux injections à 6 mois ou 12 mois d'intervalle

Hépatite B : 3 injections à 0, 1 et 6 mois





**ANNEXE I : ÉTUDE DE LA CYTOLOGIE ANALE ET DE LA DETECTION DES HPV**

Isabelle HEARD, Michel FAVRE (CNR HPV Institut Pasteur)  
Jean-François FLEJOU (Laboratoire d'anatomopathologie – Hôpital Saint-Antoine)

**1. Background & Rationnel pour l'étude de de la cytologie anale et du génotypage des HPV**

Les papillomavirus humain (HPV) sont un groupe de petits virus à ADN qui comprend plus de 100 génotypes, dont une quarantaine infecte les muqueuses et en particulier celles du tractus génital. Les HPV sont classés en fonction de leur potentiel oncogène en HPV à haut risque (HRHPV) ou à bas risque (BRHPV). Parmi les HRHPV, les génotypes 16 et 18 sont les plus oncogènes, ils sont responsables de 70% des cancers du col utérin et d'autres cancers de la sphère anogénitale et de l'oropharynx. Parmi les BRHPV, les génotypes 6 et 11 sont les plus fréquents, ils sont responsables d'environ 90% des verrues génitales [1].

Des données récentes de la HIM Study montrent que l'infection génitale par les HPV est détectée avec la même prévalence chez les hommes, qu'ils soient homo ou hétérosexuels, elle est de 50%. De même, le taux d'infection par les HRHPV est semblable et de 30% dans les deux groupes. Les cinq génotypes les plus fréquemment détectés sont les HPV 6, 16, 61, 45 et 81 [2].

La prévalence de l'infection anale par les HPV oncogènes est plus élevée chez les homosexuels (HSH) que chez les hétérosexuels et indépendante de l'âge. Ainsi, dans une étude australienne récente, une infection par les HPV oncogènes (test HC2 positif) était détectée chez 79% des MSM. Ce taux variait de 73% chez les sujets non infectés par le VIH à 94% chez les sujets infectés par le VIH. L'infection multiple était fréquente avec en moyenne 4 génotypes différents détectés. L'HPV16 était détecté dans un tiers des prélèvements [3]. Des prévalences d'infection par les HRHPV moins élevées ont été décrites dans des études portant sur des HSH aux USA : le taux d'infection anale était seulement de 22%, le taux d'infection par HPV16 était de 12% et le nombre moyen d'HPV détectés était de 1,8 [4].

Aux Etats-Unis comme en Europe du Nord, l'incidence du cancer anal est en constante augmentation chez les hommes comme chez les femmes. Chez les hommes, le risque de cancer anal est 10 à 20 fois plus élevé chez les HSH que chez les hétérosexuels et le cancer anal est l'un des cancers les plus fréquents chez les homosexuels. Son incidence était évaluée à 13 à 37/100 000 avant l'arrivée du sida [5]. Les études plus récentes font état d'incidence de 50 à 80/100 000 dans la même population. Environ 90% des cancers du canal anal sont causés par les HPV et les HPV16-18 sont retrouvés dans 92% des cancers dus aux HPV (IARC 2009).

L'histoire naturelle de l'infection anale par les HPV et des facteurs de risques de développement de lésions précancéreuses et du cancer n'est toujours pas bien connue, à la différence de l'histoire naturelle de l'infection par les HPV du col de l'utérus. Si le frottis de dépistage du cancer du col a fait la preuve de son efficacité pour la prévention du cancer, il n'existe toujours pas de consensus pour les recommandations de dépistage du cancer anal ni pour le traitement des lésions précancéreuses. Une étude de Katz réalisée en 2009, ne montrait pas de diminution de l'incidence du cancer anal malgré un dépistage organisé [6]. La sensibilité du frottis anal est modérée, très variable selon les études [7] et inférieure à celle du frottis cervical [8]. Sa spécificité pour la détection des lésions précancéreuses est très faible et il n'existe pas actuellement de consensus sur son rôle pour le dépistage des lésions anales [9].

L'objectif de cette étude sera de réaliser une cytologie anale chez 200 hommes participant à l'essai ANRS IPERGAY et de décrire les caractéristiques de l'infection HPV dans cette population. La réalisation de frottis cytologiques anaux contribuera à la détection de lésions, permettra d'étudier la relation entre l'infection HPV et la cytologie anale et peut-être d'estimer la valeur positive prédictive d'une détection des HRHPV sur le développement de lésions.

#### Références

1. Schiffman, M., et al., Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
2. Nyitray, A.G., et al., The prevalence of genital HPV and factors associated with oncogenic HPV among men having sex with men and men having sex with women and men: the HIM study. *Sex Transm Dis*. **38**(10): p. 932-40.
3. Vajdic, C.M., et al., Anal human papillomavirus genotype diversity and co-infection in a community-based sample of homosexual men. *Sex Transm Infect*, 2009. **85**(5): p. 330-5.
4. Chin-Hong, P.V., et al., Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis*, 2004. **190**(12): p. 2070-6.
5. Daling, J.R., et al., Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA*, 1982. **247**(14): p. 1988-90.
6. Katz, K.A., et al., Is there a proven link between anal cancer screening and reduced morbidity or mortality? *Ann Intern Med*, 2009. **150**(4): p. 283-4; author reply 284-5.
7. Mathews, W.C., et al., Estimating the accuracy of anal cytology in the presence of an imperfect reference standard. *PLoS One*. **5**(8): p. e12284.
8. Mathews, W.C., W. Agmas, and E. Cachay, Comparative accuracy of anal and cervical cytology in screening for moderate to severe dysplasia by magnification guided punch biopsy: a meta-analysis. *PLoS One*. **6**(9): p. e24946.
9. Ho, K.S. and R.D. Cranston, Anal cytology screening in HIV-positive men who have sex with men: what's new and what's now? *Curr Opin Infect Dis*. **23**(1): p. 21-5.

## 2. Réalisation des prélèvements chez 200 participants

### ▪ Modalités des prélèvements ano-génitaux et oraux

#### - à J0 et M24 :

**Prélèvement anal pour la cytologie anale et le génotypage des HPV** : insérer un écouvillon en dacron humidifié dans du sérum physiologique stérile, l'écouvillon est ensuite fermement frotté circulairement contre les parois du canal anal pendant 15 à 30 secondes. L'écouvillon est ensuite inséré dans le flacon ThinPrep et vigoureusement agité pendant 10 à 15 secondes pour disperser les cellules.

Le flacon ThinPrep (20 mL) portant une étiquette avec l'identifiant du participant dans l'essai est conservé à température ambiante dans le site. Une fiche de renseignements doit être complétée et jointe au flacon qui est adressé au laboratoire d'anatomopathologie du professeur Fléjou à l'hôpital Saint-Antoine (par courrier à l'aide des enveloppes fournies) pour la réalisation de la cytologie anale. Le résultat de la cytologie anale sera adressé au SC10-US019 et au centre investigateur.

Le laboratoire d'anatomopathologie préparera ensuite 3 aliquots de 2 mL qui seront étiquetés avec les étiquettes fournies par le SC10-US019 et l'adressera au laboratoire de virologie de Saint-Antoine p à l'EFS (collecte flux tendu).

**Prélèvement génital pour la recherche et le génotypage des HPV** : frotter un écouvillon en dacron humidifié dans du sérum physiologique stérile sur le frein du pénis, le prépuce, le gland et l'orifice uréthral. L'écouvillon est ensuite inséré dans le tube ThinPrep et vigoureusement agité pendant 10 à 15 secondes pour disperser les cellules.

Le tube ThinPrep (10 mL) portant une étiquette avec l'identifiant du participant dans l'essai est conservé à température ambiante dans le site. Une fiche de renseignements doit être complétée et jointe au tube qui est adressé au laboratoire responsable des biothèques pour y être technique (selon procédure transmise par le CNR HPV Institut Pasteur). Les aliquots obtenus seront transférés à l'EFS (collecte flux tendu).

**Prélèvement oral pour la recherche et le génotypage des HPV** : on utilisera une solution de bain de bouche (40 mL de Listérine) avec laquelle le participant se gargarisera avant de la rejeter dans un flacon.

Le flacon (Falcon 50 mL) portant une étiquette avec l'identifiant du participant dans l'essai est conservé à température ambiante dans le site. Une fiche de renseignements doit être complétée et jointe au flacon qui est adressé au laboratoire responsable des biothèques pour y être technique (selon procédure transmise par le CNR HPV Institut Pasteur). Les aliquots obtenus seront transférés à l'EFS (collecte flux tendu).

#### - Aux visites M6, M12, M18 :

**Prélèvement anal pour la recherche et le génotypage des HPV** : insérer un écouvillon en dacron humidifié dans du sérum physiologique stérile, l'écouvillon est ensuite fermement frotté circulairement contre les parois du canal anal pendant 15 à 30 secondes. L'écouvillon est ensuite inséré dans le tube ThinPrep et vigoureusement agité pendant 10 à 15 secondes pour disperser les cellules.

Le tube ThinPrep (10 mL) portant une étiquette avec l'identifiant du participant dans l'essai est conservé à température ambiante dans le site. Une fiche de renseignements doit être complétée et jointe au tube qui est adressé au laboratoire responsable des biothèques pour y être technique (selon procédure transmise par le CNR HPV Institut Pasteur). Les aliquots obtenus seront transférés à l'EFS (collecte flux tendu).

**Prélèvement génital pour la recherche et le génotypage des HPV** : frotter un écouvillon en dacron humidifié dans du sérum physiologique stérile sur le frein du pénis, le prépuce, le gland et l'orifice uréthral. L'écouvillon est ensuite inséré dans le tube ThinPrep et vigoureusement agité pendant 10 à 15 secondes pour disperser les cellules.

Le tube ThinPrep (10 mL) portant une étiquette avec l'identifiant du participant dans l'essai est conservé à température ambiante dans le site. Une fiche de renseignements doit être complétée et jointe au tube qui est adressé au laboratoire responsable des biothèques pour y être techniqué (selon procédure transmise par le CNR HPV Institut Pasteur). Les aliquots obtenus seront transférés à l'EFS (collecte flux tendu).

**Prélèvement oral pour la recherche et le génotypage des HPV :** on utilisera une solution de bain de bouche (40 mL de Listérine) avec laquelle le participant se gargarisera avant de la rejeter dans un flacon.

Le flacon (Falcon 50 mL) portant une étiquette avec l'identifiant du participant dans l'essai est conservé à température ambiante dans le site. Une fiche de renseignements doit être complétée et jointe au flacon qui est adressé au laboratoire responsable des biothèques pour y être techniqué (selon procédure transmise par le CNR HPV Institut Pasteur). Les aliquots obtenus seront transférés à l'EFS (collecte flux tendu).

CONFIDENTIEL

**ANNEXE J : MESURE DES CONCENTRATIONS CAPILLAIRES**

Gilles PEYTAVIN

**1. Rationnel**

Compte tenu d'une part des variabilités intra- et inter-individuelles des pharmacocinétiques plasmatique (absorption intestinale), intracellulaire et tissulaire de ténofovir et d'autre part de l'option « intermittente » du schéma d'administration choisi dans l'essai ANRS IPERGAY, la mesure de ténofovir dans les cheveux se positionne comme un nouveau marqueur d'observance non invasif, d'accès plus facile et surtout plus prédictif de sous-dosages éventuels.

Si l'échelon plasmatique renseigne sur un passé proche des évènements thérapeutiques et pharmacocinétiques, les cheveux sont plus informatifs des évènements plus anciens et reflètent une exposition chronique (accumulation). L'analyse des cheveux est une technique éprouvée pour évaluer l'exposition d'un individu à des xénobiotiques : stupéfiants, médicaments et polluants. En ce qui concerne les médicaments, après extraction sélective, les dosages sont effectués par chromatographie en phase liquide couplée à une détection adaptée. La principale indication concerne la surveillance thérapeutique en complément des dosages sanguins ou lorsque ceux-ci n'ont pas été pratiqués. Elle peut également servir à la mise en évidence d'une exposition médicamenteuse inavouée ou illicite, voire à des fins criminelles. Enfin elle constitue un outil très utile de diagnostic clinique, en particulier en cas d'investigation biologique tardive.

La première application en matière d'analyse des cheveux est ancienne puisque, dès 1836, Marsh développe une méthode permettant de doser l'arsenic dans les cheveux. Dès cette époque, on constate que les phanères sont susceptibles de concentrer l'arsenic. Plus récemment, à partir des années soixante, différentes études ont été menées sur l'exposition aux métaux lourds et leur détermination dans les cheveux. L'analyse des substances organiques fixées dans le cheveu après exposition à des xénobiotiques apparaît au début des années 80 et est rendue possible par le développement de nouvelles méthodes analytiques très sensibles et très spécifiques comme la radio-immunologie (RIA) ou la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), et plus récemment la chromatographie en phase liquide couplée à la mesure par barrette de diodes (HPLC-DAD) ou à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) [Goullé JP et coll, 1997]

La majorité des travaux publiés à ce jour concernent la médecine légale. Pour ce qui est des applications au domaine médical, bien que le champ d'investigation soit immense, les études sont moins nombreuses.

L'intérêt de l'analyse des cheveux réside dans le fait qu'elle permet de mesurer une exposition à des xénobiotiques sur une longue durée, au contraire des mesures dans des milieux classiques : sang et urines. Cette fenêtre de détection est d'autant plus importante que les cheveux sont longs. En effet, la croissance au niveau du bulbe étant voisine de 0,3 à 0,4 mm par jour, chaque segment de 1,0 cm représente sensiblement la mémoire mensuelle d'une exposition. Cette particularité présente un intérêt majeur en pratique médicale car le cheveu peut constituer la seule mémoire biologique à notre disposition permettant de dater une exposition à une ou plusieurs substances. Par ailleurs, le prélèvement n'est pas traumatique et sa conservation est illimitée comme le montre l'analyse d'échantillons provenant de momies précolombiennes dans lesquels on retrouve encore la cocaïne et son métabolite, la benzoylecgonine.

Ce phanère comporte une trame protéique importante, fabriquée à partir des protéines puisées dans la microcirculation capillaire. Ces protéines assurent également une fonction de transport des médicaments, des stupéfiants ou des polluants, dont l'exposition régulière entraîne une accumulation dans la trame protéique des cheveux. En fait, l'incorporation des xénobiotiques dans les phanères est beaucoup plus complexe puisqu'elle fait intervenir d'autres mécanismes parmi lesquels il faut citer l'incorporation de nombreuses substances à partir de la sueur et du sébum. L'incorporation des médicaments dans les cheveux a fait l'objet de divers travaux qui montrent que l'affinité des différentes molécules

pour la mélanine, leur lipophilie, ainsi que leur perméabilité membranaire jouent un rôle important. En ce qui concerne les médicaments, l'incorporation des principes actifs est variable en fonction des caractéristiques physicochimiques des molécules (lipophilie, pH), mais les cheveux montrent en règle générale des concentrations supérieures à celles rencontrées dans le sang.

Les cheveux sont généralement prélevés au sommet et à l'arrière du crâne, au niveau du vertex postérieur. Une mèche d'environ 60 à 100 cheveux (diamètre d'un crayon) est largement suffisante. Après orientation racine-extrémité par un élastique (fixé à 1 cm de la racine avant la coupe, ce qui facilite cette opération), la mèche est prélevée le plus près du cuir chevelu et coupée avec des ciseaux. Les bulbes n'étant pas nécessaires, il n'y a pas lieu d'arracher les cheveux. La conservation s'effectue en tube sec ou dans une enveloppe, à température ambiante. Les cheveux sont ensuite soit broyés sous forme d'une poudre dans un broyeur à boulet, soit coupés en segments courts de 1 à 2 mm. Ils sont alors soumis à une hydrolyse alcaline, acide ou enzymatique ou à une simple incubation méthanolique.

En ce qui concerne la pratique médicale, l'analyse des cheveux s'avère extrêmement intéressante pour contrôler la bonne observance thérapeutique au long cours. Cette approche est particulièrement utile chez les malades pour lesquels l'interrogatoire s'avère difficile, voire impossible. Dans la surveillance thérapeutique, elle apporte des informations pertinentes, par la confirmation d'une erreur de prescription ou de délivrance, lorsque des troubles cliniques sont constatés chez un malade traité, quand des dosages sanguins n'ont pas été réalisés. La majorité des études montre d'ailleurs qu'il existe une corrélation de groupe entre la dose quotidienne et la concentration dans les cheveux [Kintz P, 1995, Tracqui A et coll, 1992, Matsuno H et coll, 1990 ; Sato H et coll, 1993 ; Goullé JP et coll, 1997 ; Mizuno A et coll, 1994 ; Uematsu T et coll, 1994 ; Deveaux M et coll, 1997].

Dans le domaine de l'infection par le VIH, plusieurs travaux confirment l'intérêt des analyses capillaires pour apprécier les difficultés d'observance, les sous-dosages et corréler l'exposition plasmatique à la réponse virologique. Les premiers ont été conduits avec un inhibiteur de la protéase du VIH (indinavir), à demi-vie courte et faible barrière génétique [Bernard L et coll, 1998 ; Servais J et coll, 2001 ; Bernard L et coll, 2002 ; Duval X et coll ; 2007] puis étendus à d'autres antirétroviraux comme éfavirenz ou lopinavir [Huang Y et coll, 2008 ; Gandhi M et coll, 2009]. Dans tous les cas, les concentrations capillaires des antirétroviraux mesurés étaient prédictives de la réponse virologique.

Dans les essais de prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH, la mesure des concentrations capillaires de ténofovir (4 à 6 semaines après les premières prises) a prouvé son intérêt à plusieurs reprises dans :

- 1- La corrélation à la dose de TDF reçue
- 2- La corrélation au décompte des comprimés retournés à la Pharmacie
- 3- La corrélation à l'exposition plasmatique de TFV
- 4- La corrélation à l'observance du TDF avec de meilleures sensibilité (98%) et spécificité (98%) que les concentrations intracellulaire et plasmatique [Liu A et coll, 2010 et 2011]

Par ailleurs, dans l'essai iPrEx, les conclusions de l'analyse d'observance semblent plutôt prudentes quant à l'utilisation d'indicateurs auto-déclaratifs d'observance élevée pour privilégier des marqueurs indépendants de faible observance [Amico R et coll, 2011].

De plus, il est possible que de fortes concentrations capillaires de ténofovir puissent être corrélées à une éventuelle détérioration de la fonction tubulaire rénale pouvant survenir à l'occasion d'une surexposition plasmatique de ténofovir.

Aujourd'hui la mesure des xénobiotiques dans les cheveux est une méthode reconnue. Pour la première fois une technique initialement utilisée pour les stupéfiants à des fins médico-légales est étendue au domaine médical et à d'autres molécules. Cette analyse, qui apporte des informations qualitatives et quantitatives, s'avère le complément idéal des mesures dans le sang et les urines.

En conclusion, le cheveu présente la propriété unique d'être un calendrier historique de la consommation des xénobiotiques et associé à des progrès analytiques considérables, peut contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients et à l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques comme la PrEP.

## **2. Procédure de prélèvement capillaire**

### **Matériel nécessaire :**

- 1- 1 paire de ciseaux
- 2- 1 petit élastique
- 3- 1 sachet plastique (ou tube en polypropylène)
- 4- 2 étiquettes d'identification comportant les mentions suivantes :
  - a. Essai ANRS IPERGAY
  - b. Identification Centre
  - c. Identification Sujet
  - d. Période dans l'essai
  - e. Date de prélèvement
  - 1 étiquette à coller sur le prélèvement
  - 1 autre sur la feuille de prélèvement
- 5- 1 feuille de prélèvement comportant les mentions suivantes : Essai ANRS IPERGAY, Identification Centre, Identification Sujet, Période dans l'essai, Date de prélèvement + réponses aux questions :
  - a. Couleur des cheveux
  - b. Teinture des cheveux
  - c. Décoloration des cheveux
  - d. Notion d'un shampoing dans les 3 derniers jours
  - e. Calvitie rendant impossible le prélèvement
- 6- Enveloppe postale à l'adresse de « Dr Gilles Peytavin, Laboratoire de Toxicologie et Pharmacocinétique, GH X Bichat-CI Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France »

### **Procédure de prélèvement capillaire :**

- 1- A l'arrière du crâne, au niveau du vertex postérieur, pincer entre deux doigts une mèche de cheveux du diamètre d'un crayon
- 2- Si possible, choisir une mèche la plus longue possible, au moins 2 cm (chaque segment de 1,0 cm de long représente la mémoire mensuelle d'une exposition antérieure)
- 3- A l'aide du petit élastique, attacher les cheveux entre eux le plus près de la racine
- 4- A l'aide de la paire de ciseaux, couper la mèche de cheveux ainsi attachés le plus près du cuir chevelu

### **Conservation du prélèvement capillaire :**

- 1- Placer la mèche de cheveux attachés par l'élastique dans le sachet plastique (ou le tube en polypropylène) prévu à cet effet et dûment étiqueté au nom du sujet
- 2- Placer la feuille de demande dûment remplie dans l'enveloppe prévue à cet effet
- 3- Stockage à température ambiante avant l'envoi postal au Laboratoire d'Analyse

### **Autres remarques :**

- 1- NE PAS ARRACHER les cheveux, les bulbes ne sont pas nécessaires à l'analyse capillaire
- 2- PROSCRIRE le Scotch pour l'attache des cheveux qui laisserait des résidus de colle préjudiciable à l'analyse
- 3- SI POSSIBLE, prévoir les prélèvements capillaires avant les visites chez le coiffeur



### **3. Références bibliographiques**

- Goullé JP, Kintz P. Le cheveu : un efficace marqueur biologique d'exposition aux xénobiotiques. *Annales de Biologie Clinique*. 1997, 55 : 5, 435-42.
- Kintz P, Marescaux C, Mangin P. Testing human hair for carbamazepine in epileptic patients : is hair investigation suitable for drug monitoring. *Hum Exp Toxicol* 1995 ; 14 : 812-5.
- Tracqui A, Kressig P, Kintz P, Pouliquen A, Mangin P. Determination of amitriptyline in the hair of psychiatric patients. *Hum Exp Toxicol* 1992 ; 11 : 363-7.
- Matsuno H, Uematsu T, Nakashima M. The measurement of haloperidol and reduced haloperidol in hair as an index of dosage history. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29 : 187-94.
- Sato H, Uematsu T, Yamada K, Nakashima M. Chlorpromazine in human scalp hair as an index of dosage history : comparison with simultaneously by measured haloperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1993 ; 44 : 439-44.
- Goullé JP, Noyon J, Bietry F, Patricot B, Roumajon A, Bouige D. Hair opiates during pain treatment. *Forensic Sci Int* 1997 ; 84 : 137-44.
- Mizuno A, Uematsu T, Nakashima M. Simultaneous determination of ofloxacin, norfloxacin and ciprofloxacin in human hair by high-performance liquid chromatography and fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994 ; 653 : 187-93.
- Uematsu T, Kondo K, Yano S, Yamaguchi T, Umemura K, Nakashima M. Measurement of temafloxacin in human scalp hair as an index of drug exposure. *J Pharm Sci* 1994 ; 83 : 42-5.
- Deveaux M, Mornay E, Revuelta E, Gosset D. Immunoassay of digoxin in hair. *Forensic Sci Int* 1997 ; 84 : 219-23.
- Bernard L, Peytavin G, Vuagnat A, de Truchis P, Perronne C. Indinavir concentrations in hair from patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1757-8.
- Servais J, Peytavin G, Arendt V, Staub T, Schneider F, Hemmer R, Burtonboy G, Schmit JC. Indinavir hair concentration in highly active antiretroviral therapy-treated patients: association with viral load and drug resistance. *AIDS*. 2001 May 4;15(7):941-3.
- Bernard L, Vuagnat A, Peytavin G, Hallouin MC, Bouhour D, Nguyen TH, Vildé JL, Bricaire F, Raguin G, de Truchis P, Ghez D, Duong M, Perronne C. Relationship between levels of indinavir in hair and virologic response to highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15;137(8):656-9.
- Duval X, Peytavin G, Breton G, Ecobichon JL, Descamps D, Thabut G, Lepout C. Hair versus plasma concentrations as indicator of indinavir exposure in HIV-1-infected patients treated with indinavir/ritonavir combination. *AIDS*. 2007 Jan 2;21(1):106-8.
- Huang Y, Gandhi M, Greenblatt RM, Gee W, Lin ET, Messenkoff N. Sensitive analysis of anti-HIV drugs, efavirenz, lopinavir and ritonavir, in human hair by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2008 Nov;22(21):3401-9.
- Gandhi M, Ameli N, Bacchetti P, Gange SJ, Anastos K, Levine A, Hyman CL, Cohen M, Young M, Huang Y, Greenblatt RM; Women's Interagency HIV Study (WIHS). Protease inhibitor levels in hair strongly predict virologic response to treatment. *AIDS*. 2009 Feb 20;23(4):471-8.

Liu A, Vittinghoff E, Gandhi M, Huang Y, Chillag K, Wiegand R, Anderson P, Grant R, Greenblatt R, Buchbinder S. Validating Measures of tenofovir drug exposure in a U.S. Pre-exposure Prophylaxis Trial. Abs 86. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010. Boston, Ma.

Liu A, Gandhi M, Bacchetti P, Huang Y, Anderson P, Goggin K, Buchbinder S, Grant R and Greenblatt R. Validating Hair as a Biological Marker of TFV Drug Exposure in HIV PrEP. Abs 995. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011. Boston, Ma.

Amico R, Liu A, McMahan V, Anderson P, Lama J, Guanira J, Zheng J-H, Glidden D and Grant R. Adherence Indicators and PrEP Drug Levels in the iPrEx Study. Abs 95LB. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2011. Boston, Ma.

CONFIDENTIEL

**ANNEXE K : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE PHARMACOCINETIQUE**

Gilles PEYTAVIN et Julien FONSART

L'objectif de cette étude est de pouvoir mesurer après une dose de charge de Truvada® (2 comprimés en une prise unique) la cinétique des concentrations de TDF et FTC dans les compartiments sanguin, salivaire et rectal au cours des 24 premières heures suivant la prise de ce traitement, et dans le compartiment sanguin les 15 jours suivant la prise du traitement.

L'étude sera proposée aux participants à la visite de pré-inclusion. Elle sera réalisée avant la randomisation des sujets dans l'essai. Elle se déroulera sur 3 semaines.

Les prélèvements sanguins et salivaires seront réalisés chez 12 volontaires la semaine 1 aux points d'évaluation suivants : 0, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h et 24 heures après la prise des 2 comprimés (semaine 1). Des prélèvements sanguins supplémentaires seront effectués les semaines 2 et 3, à raison d'un prélèvement sanguin 2 jours par semaine (soit 4 prélèvements sanguins supplémentaires).

Deux séries de biopsies rectales seront réalisées chez les 12 volontaires lors d'une anoscopie qui servira également à la recherche de condylomes, une série (8 biopsies) avant la prise du médicament et une série (6 biopsies) à l'un des temps après la prise des 2 comprimés.

L'anoscopie sera réalisée par un proctologue expérimenté.

L'étude sera réalisée à l'hôpital de jour de l'Hôpital Saint-Louis (pourront y participer les participants des 2 centres parisiens).

Les prélèvements sanguins1- Pharmacocinétique sur plasma et sang total

- Prélever 3 ml sur tube EDTA à la semaine 1 (temps 0, 30min, 1h, 2h, 4h, 8h et 24h, la semaine 2 (2 jours) et à la semaine 3 (2 jours))
- Adresser le tube au Dr Julien Fonsart, Laboratoire de Biochimie, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris)
- A partir du tube EDTA, déposer 5 spots de 25 µL de sang total sur 903 Protein Saver Cards (Whatman/GE Healthcare, Piscataway, USA), asséché pendant au moins deux heures à température ambiante et conservé en sac individuel muni d'un dessiccant, à -80°C en attente de dosage de TVF-DP. Etiqueter avec les étiquettes fournies par le SC10-US019.
- Centrifuger 10 minutes à 4000 tours/min, puis récupérer 2 aliquots de 500 µL de plasma (un aliquot servira au dosage, l'autre de sauvegarde en cas de doute)
- Etiqueter avec les étiquettes fournies par le SC10-US019
- Conserver à -20°C minimum.

2- Pharmacocinétique intra-cellulaire

Dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire de pharmacologie du Pr. Craig Hendrix aux USA, dont le but est de mesurer les concentrations de TVF-DP dans les PBMC, des lysats de cellules seront préparés et stockés dans le laboratoire de virologie de Saint-Louis pour chaque participant aux points suivants (2h, 24h, J7 et J14) selon la technique décrite en fin d'annexe.

- Prélever 20 ml (2 tubes CPT de 10 ml).
- Adresser les tubes dans l'heure au Dr Constance Delaugerre (laboratoire de Virologie, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris)
- Préparation des lysats cellulaires selon la procédure. Ces lysats seront envoyés au laboratoire du Pr. Hendrix à la fin de l'étude pour le dosage du TVF-DP si cette technique n'a pas été mise au point sur Saint-Louis. Les aliquots seront étiquetés avec les étiquettes fournies par le SC10-US019 puis congelés à -80°C minimum.

### Les prélèvements salivaires

Les prélèvements sont à effectuer sur Salivette® (Sarstedt). Le coton sera sorti de la Salivette® et devra être mâché pendant environ 45 secondes. Le sujet replacera ensuite le coton dans le tube qui sera fermé à l'aide du bouchon.

**Les Salivette® sont adressées dans les meilleurs délais au Dr. Julien Fonsart, laboratoire de Biochimie, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris** (si la centrifugation n'est pas réalisée tout de suite, les Salivette® remplies sont conservées dans un réfrigérateur).

La Salivette® sera centrifugée 2 minutes à 1000g. Après centrifugation, la salive collectée dans la partie basse de la Salivette® sera répartie dans des aliquots d'au moins 500 µL. Les aliquots seront étiquetés avec les étiquettes fournies par le SC10-US019 puis congelés à -20°C minimum.

L'ensemble des prélèvements sanguins (plasma et sang total) et salivaires sera donc centralisé dans le laboratoire de Biochimie, hôpital Saint-Louis (Dr. Julien Fonsart) qui réalisera les biothèques et les conservera jusqu'à la réalisation des dosages.

### Les biopsies rectales

Deux biopsies rectales seront adressées dans les meilleurs délais au laboratoire de virologie de l'hôpital Saint-Louis (Dr. Constance Delaugerre) pour y être immédiatement congelées à -80°C à sec dans un tube à hémolyse. Elles seront transférées dans un deuxième temps au laboratoire de toxicologie à l'hôpital Bichat (Dr. Gilles Peytavin).

Six biopsies seront adressées dans les meilleurs délais dans l'unité U941 à T0 et 4 biopsies aux points suivants après la prise du médicament (cf. annexe L).

### Les dosages de TDF et FTC dans le plasma et dans la salive

Ils seront effectués

- Plasma : sur 100 µL de plasma issu de sang prélevé sur tube EDTA
- Salive : sur 250 µL de salive issue des Salivette®
- Sang total : 25 µL du spot de sang séchés (voir paragraphe « Prélèvements sanguins ») issus du sang prélevé sur EDTA
- par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)
- limites basses de quantification (LLOQ): plasma TDF 0.5 ng/mL, FTC 2 ng/mL ; salive TDF 0.25 ng/mL, FTC 2 ng/mL
- gammes de linéarité: TDF 4-400 ng/mL, FTC 2-1500 ng/mL ; salive TDF 0.25-50 ng/mL, FTC 2-2000 ng/mL
- le TDF-DP sera dosé dans les hématies à partir des spots réalisés une fois la technique mise au point.

On comparera cette cinétique des concentrations aux concentrations inhibitrices 50% du TDF (10 ng/mL et du FTC (2 ng/mL) et aux Cmin de ces deux molécules (FTC : 77 ng/mL, TDF : 56 ng/mL) (Benaboud S, Pruvost A, Coffie P, et al. Breast milk concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV-1 infected women in Abidjan TemAA step 2 (ANRS 12109). Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010.

## Pharmacocinétique intracellulaire - Technique

Clinical Pharmacology Analytical Laboratory (CPAL)	
Standard Operating Procedure	
Document No.: -30001	Revision: E
Title: PBMCs – Preparation, Lysis and Storage	Page: 1 of 3

### 1.0 → Purpose

To establish the standard operating procedure for the preparation, lysis and storage of Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) by the Clinical Pharmacology Analytical Lab (CPAL) at the Johns Hopkins University School of Medicine.

### 2.0 → Required Materials and Equipment

- 2.1 → Na-citrate Cell Preparation Tubes (CPT Blue-Black Tiger Top; BD Vacutainer, Ref no.: 362761)
- 2.2 → Centrifuge – refrigerated, swing-bucket rotor
- 2.3 → Disposable transfer pipettes
- 2.4 → 15-mL conical tube
- 2.5 → 1X-PBS (Gibco cat. no. 10010 or equivalent)
- 2.6 → Pipet-Aid
- 2.7 → Serological Pipettes – 25mL
- 2.8 → Pipette – 200µL, 1000µL
- 2.9 → Pipette Tips – 200µL, 1000µL
- 2.10 → 2.0mL Cryovials
- 2.11 → Accurate, quality-control checked flow cytometer OR microscope, hemocytometer and Trypan Blue (Corning Cellgro Cat. No. 25-900-CI)
- 2.12 → Absorbent Tissue
- 2.13 → 70% Methanol (made with HPLC-grade or Molecular-grade water), 2-8°C
- 2.14 → Vortex

### 3.0 → Procedure

- 3.1 → Invert the Na-citrate CPT tube gently to mix the anticoagulant thoroughly. Keep the CPT tube upright at room temperature (20-25°C) until centrifugation. Document the appropriate sample/study identification information and the blood draw date/time on the appropriate sample/study form, if applicable.

**NOTE:** Logistics permitting, the time from blood draw to centrifugation should be ≤ 60 minutes. Otherwise, maximum time interval allowed must be determined based on the stability of the matrix and the analyte.

Clinical Pharmacology Analytical Laboratory (CPAL)	
Standard Operating Procedure	
Document No.: 30001	Revision: E
Title: PBMCs – Preparation, Lysis and Storage	Page: 2 of 3

- 3.2 → Centrifuge the CPT tube at room temperature (20-25°C) in a horizontal rotor centrifuge at 1800 x g for 20 minutes. Document the centrifugation start time on the appropriate sample/study form, if applicable.
- 3.3 → Gently invert the CPT tube 2 times, without disturbing the underlying gel, to suspend the PBMCs in the plasma. Transfer the cells, using a disposable transfer pipette from the CPT tube to an appropriately labeled 15 mL conical tube.
- 3.4 → Add PBS, using a serological pipette to bring the total volume of the conical tube containing the cells up to the 12 mL mark on the tube. Cap the 15 mL conical tube and mix by gently inverting.
- 3.5 → Centrifuge the conical tube at 400 x g for 15 min at 4°C. Remove and discard supernatant.
- 3.6 → For samples involving 1–6 CPTs, pool all resuspended pellets in a single 15 mL conical tube in a TOTAL volume of 10 mL PBS. Adjust individual resuspension volumes accordingly. For example, if the original sample consists of 3 CPT tubes, there will be three 15 mL conicals at this step. Resuspend each pellet in 3 mL PBS, pool all suspensions into a single 15 mL conical tube and make up the volume to 10 mL with PBS.
- NOTE:** For study protocols that require PBMC CD4+ cells to be processed and stored, count cells at this point. If the cell yield is above a pre-determined value (specific to the study and the analyte), split the cell/PBS suspension according to the study protocol requirements and proceed with CPAL SOP 30018 PBMC CD4+ Cells – Preparation, Lysis and Storage.
- 3.7 → Transfer 0.1 mL of cells using a pipette to a 2.0 mL cryovial (labeled with explicit sample identifiers) for cell counting.
- 3.8 → Count cells and check viability using an accurate, quality-control checked flow cytometer or the trypan blue dye exclusion method.
- 3.8.1 → Cell counting should ideally be performed within 1 hour following cell separation.
- NOTE:** If the cells cannot be counted within one hour, the cells can be stored at 2-8°C for up to 24 hours before counting. Document the storage time on the appropriate sample/study form if applicable.
- 3.8.2 → When the result of the cell count is received, document the number of cells in cells/mL and the % viability on the appropriate sample/study form if applicable.
- NOTE:** Do not wait for results of the cell count, immediately proceed through the next steps.
- 3.9 → Centrifuge the 15 mL conical tube at 400 x g for 15 minutes at 2-8°C to pellet the cells.
- 3.10 → Remove and discard as much of the supernatant as possible without disturbing the cell pellet using a pipette.

Clinical Pharmacology Analytical Laboratory (CPAL)	
Standard Operating Procedure	
Document No.: 30001	Revision: E
Title: PBMCs – Preparation, Lysis and Storage	Page: 3 of 3

3.11 → Add 1 mL (or a volume specified by the study procedure) of well-mixed, cold (2-8°C) 70% methanol to the 15 mL conical tube containing the PBMC pellet using a pipette. Vortex lightly and mix well using a 1000-µL pipette to lyse the cells completely.

**NOTE:** Prepare fresh 70% methanol lysing solution each day and store at 2-8°C for at least 2 hours before use.

3.12 → Aliquot the contents of the 15 mL conical tube in to appropriately labeled 2.0 mL cryovial(s) as required by the specific study protocol.

3.13 → Store lysate immediately at -80°C. Document the time the lysate was frozen on the appropriate sample/study form if applicable.

**ANNEXE L : PROTOCOLE DE L'ETUDE DE LA PERMISSIVITE AU VIH-1 DES TISSUS RECTAUX****Rationnel**

La muqueuse rectale est une des principales portes d'entrée du VIH lors de rapports sexuels non protégés avec un partenaire séropositif pour le VIH-1. Le VIH pénètre l'épithélium de recouvrement par transcytose sans l'infecter. Après avoir traversé cette première barrière, le VIH infecte les lymphocytes T CD4+ CCR5+ de la sous-muqueuse ou est internalisé par les cellules dendritiques locales. Celles-ci migrent ensuite vers le ganglion proximal pour disséminer l'infection en formant les conjugués avec des lymphocytes T CD4+.

Un des paramètres pour estimer l'efficacité du traitement étudié est d'évaluer la diffusion des molécules au niveau local à une concentration efficace pour protéger contre la transmission rectale du VIH. Pour cela, des tissus rectaux seront prélevés chez 12 participants à l'essai. Les biopsies seront inoculées *in vitro* avec du VIH et l'infection des tissus sera ensuite mesurée.

**Protocole**

Les tissus rectaux seront prélevés chez les **12 sujets**. Deux séries de biopsies par sujet seront effectuées. Une série (8 biopsies) avant la prise du médicament (T0) et une série (6 biopsies) à l'un des temps suivants : 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, et 24 heures après la prise de 2 comprimés de Truvada®). **Six des biopsies seront utilisées pour cette étude à T0 et 4 pour les temps suivants après la prise du traitement** (les 2 autres biopsies seront congelées et utilisées pour le dosage des ARV).

Les biopsies seront immédiatement plongées dans DMEM supplémenté en Glutamax (Gibco) et avec 10% de sérum de veau fœtal (SVF) et les antibiotiques (gentamycine 20µg/ml + Pipéracilline/Tazobactam 40µg/ml + Fungizone 0,5µg/ml) puis acheminées dans les meilleurs délais dans l'unité U941

Sentob SARAGOSTI  
Hôpital Saint-Louis  
Institut Universitaire d'Hématologie  
Tél: +33 (0)1 57 27 67 62 Fax: +33(0)1 57 27 68 04  
Email : sentob.saragosti@inserm.fr

Les biopsies seront rincées plusieurs fois dans le milieu de culture décrit plus haut, puis désagrégées avec un pilon. Les biopsies seront inoculées avec un virus VIH de clade B à tropisme R5 (AD8) (50 ng p24) dans 200 µl de milieu de culture en présence de 50U d'IL2 par ml et de 1% SVF.

Pour chaque individu, deux des biopsies du T0 seront pré-incubées avec du T20 (5µg/ml final) du FTC (1000 ng/ml final) et du Ténofovir (200ng/ml final) comme contrôle de spécificité d'infection.

En parallèle, comme témoin négatif, des cellules 293T ne portant à la surface ni le récepteur CD4 ni le co-récepteur CCR5 seront exposées à la même dose de virus.

Les biopsies en contact avec le virus ainsi que les cellules 293T seront ensuite incubées à 37°C pendant 24 heures. Les biopsies seront alors centrifugées. Afin de contrôler que le virus que nous avons utilisé était bien infectieux, 20 microlitres du surnageant de l'une des biopsies serviront à infecter des cellules MT4R5.



Les biopsies seront lavées 3X avec du PBS puis incubées dans 500 µl de trypsine préchauffée à 37°C pendant 20min pour inactiver l'infectieux virale. Un ml de milieu contenant 10% de sérum de veau foetal sera ajouté pour arrêter l'action de la trypsine et les cellules seront centrifugées (5min à 800g). Les culots seront resuspendus dans 1 ml de milieu frais contenant  $5.10^5$  cellules rapportrices MT4R5 afin d'amplifier le signal.

Les cocultures biopsies-MT4R5 seront cultivées pendant 8 jours pour permettre à l'infection de se propager. La production virale sera mesurée, en prélevant quotidiennement 300 µL de milieu à partir du troisième jour, lequel sera remplacé dans la culture par 300 µL de milieu frais. La présence de VIH-1 dans le surnageant de culture sera mesurée par ELISA p24 (Innotest, Ingen) suivant les instructions du fabricant.

CONFIDENTIEL

## ANNEXE M : ETUDE ECONOMIQUE

Isabelle DURAND-ZALESKI

Le point de vue retenu pour l'évaluation économique est le système de soins dans la mesure où l'ensemble des moyens mobilisés pour la prévention sont des biens et services de santé. Le point de vue de l'Assurance maladie n'est pas pertinent ici puisque les technologies évaluées (counseling renforcé et traitements préventifs) ne font pas l'objet d'un remboursement. L'évaluation économique sera conduite prospectivement pour tous les sujets de l'étude et pour toute la durée de celle-ci.

### Estimation des coûts

Les ressources consommées seront recueillies de manière prospective chez tous les sujets inclus dans l'essai. L'horizon temporel est la durée de suivi des volontaires dans l'essai. Outre les ressources spécifiques du système de soins (médicaments, consultations, hospitalisations, examens complémentaires pour la surveillance des infections et de la tolérance du traitement) nous recueillerons les ressources utilisées dans le cadre du protocole et en particulier le temps passé en information et éducation des sujets. Les ressources en volume seront recueillies au cours de l'essai. La valorisation utilisera les tarifs et les nomenclatures nationaux.

Par ailleurs, nous estimerons les coûts fixes liés à la communication, à l'information générale de la population concernée par l'essai.

	<b>Définition</b>	<b>Mesure</b>	<b>Valorisation</b>
Protocole	Visites et examens réalisés pour le protocole	Nombre et type (nature des visites et des examens)	Nomenclatures et tarifs en cours
Médicaments	Traitements de l'essai et autres médicaments en rapport avec la prévention du VIH ou les effets secondaires du traitement. Traitements des IST. Vaccins hépatites A et B. Cf paragraphe déroulement de l'essai)	Nombre de jours de traitement pour le médicament de l'essai Nombre de jours de médicaments par classe thérapeutique pour les autres traitements	Coût journalier du Truvada® Coût moyen du traitement journalier de la classe thérapeutique (pondéré par l'utilisation de chaque type de molécule) en France
Hospitalisations	Admission en hospitalisation complète ou en hospitalisation de jour	GHS ou éléments constitutifs du résumé d'unité médicale	Coût du GHS
Conseil éducation	Cf paragraphe	Nombre et durée de	Salaires chargés

Biologie	<b>'counseling'</b> <b>Examens complémentaires réalisés en plus de ceux prévus par le protocole</b>	<b>sessions et type de personnel impliqué</b> <b>Nombre et type</b>	Nomenclatures et tarifs en cours
Visites médicales ou paramédicales	<b>Visites à un professionnel de santé non prévues dans le protocole, y compris les consultations hospitalières</b>	<b>Nombre et type de professionnel</b>	Nomenclatures et tarifs en cours

Les examens biologiques, en particulier les sérologies prévues dans le protocole seront par convention considérées comme des coûts liés au protocole et estimés à part. Ce calcul sous estime vraisemblablement les coûts réels du suivi biologique.

#### Evaluation médico-économique

Le point de vue retenu pour l'évaluation économique est le système de soins dans la mesure où l'ensemble des moyens mobilisés pour la prévention sont des biens et services de santé. Le point de vue de l'Assurance maladie n'est pas pertinent ici puisque les technologies évaluées (counseling renforcé et traitements préventifs) ne font pas l'objet d'un remboursement. L'évaluation économique sera conduite prospectivement pour tous les sujets de l'étude et pour toute la durée de celle-ci.

L'évaluation médico économique comprend 3 étapes :

Etape 1 : estimation des coûts et de l'efficacité de chaque stratégie à partir des données recueillies dans l'essai. Estimation du surcoût de la stratégie de PrEP et estimation du surcoût de cette stratégie rapporté au nombre de contaminations évitées pendant la durée de l'essai.

Etape 2 :

Modélisation des coûts et des résultats au-delà de la durée de l'étude. Les données de l'étude permettent d'estimer un nombre de contamination évitées pour 100 personnes. A partir de ce nombre et des données de la littérature nous estimerons l'impact à long terme de la PrEP sur : 1) le coût de la prise en charge 2) la survie et 3) le gain de qualité de vie.

Etape 3 :

L'essai IPERGAY compare un traitement et un placebo chez des personnes qui bénéficient par ailleurs d'un suivi médical et de conseils de prévention plus importants que le suivi usuel d'une population comparable. Le schéma de l'essai permet d'attribuer les contaminations évitées au seul traitement médicamenteux puisque toutes les autres interventions sont standardisées et identiques pour les patients de l'essai. Or, les données recueillies au cours de l'essai nous permettent d'estimer les coûts de ces interventions (dépistage précoce et traitement des IST, counseling) et il semble intéressant de comparer cette stratégie de suivi

intensif à la stratégie usuelle des CDAG. L'objectif de la comparaison est d'aider à la décision publique en renseignant 1) le surcoût du suivi intensif comparé au suivi usuel et 2) le bénéfice attendu en contaminations évitées. Dans cette étape, les données de l'essai seraient comparées aux données épidémiologiques (pour estimer un taux annuel de contamination en situation de suivi usuel) et au coût de la stratégie actuelle de dépistage et de prévention des CDAG.

CONFIDENTIEL

**ANNEXE N : PROTOCOLE DE L'ETUDE DES VARIANTS MINORITAIRES DE LA RESISTANCE  
AUX NRTIs CHEZ LES SUJETS INFECTES PAR LE VIH**

Tous les échantillons positifs au VIH seront évalués à la fin de l'essai par **technique ultrasensible PCR pour la détection des mutations aux positions M184V et K65R** dans le génome de la transcriptase inverse du VIH. Ces deux mutations sont associées à la résistance contre l'emtricitabine FTC et le ténofovir (TDF) respectivement. Le laboratoire qui réalisera cette étude n'est pas encore déterminé.

La quantité de plasma nécessaire pour cette étude est 1 mL.

CONFIDENTIEL

**ANNEXE O : PROTOCOLE DE L'ETUDE DU ROLE DES MARQUEURS GENETIQUES  
SUR LE RISQUE D'INFECTION PAR LE VIH ET LES INTERFERENCES AVEC LE METABOLISME DES  
ANTIRETROVIRAUX**

L'objectif de cette étude ancillaire est de rechercher des marqueurs génétiques qui pourraient être associés à un risque plus élevé de contamination par le VIH (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) et également d'étudier l'influence de certains gènes sur le métabolisme des antirétroviraux.

Un prélèvement de 7 mL de sang total sera effectué à J0 chez les volontaires ayant accepté de participer à cette étude (cf. note d'information et formulaire de consentement en annexe D). Le prélèvement sera congelé et conservé dans la biothèque de l'essai (cf. annexe R).

Une étude cas-témoin sera réalisée en fin d'essai.

CONFIDENTIEL

**ANNEXE P: PROTOCOLE DE L'ETUDE DU TRANSCRIPTOME CHEZ LES SUJETS EXPOSES NON INFECTES ET INFECTES**

Yves LEVY

Trois objectifs à ce projet :

- 1) Etablir une signature transcriptomique de la protection contre l'infection par le VIH par l'analyse du transcriptome à J0 : étude cas – témoin portant sur les sujets exposés du groupe placebo infectés (EI) en cours d'essai (environ 40 cas) versus les sujets exposés non infectés (ENI) à la fin de l'essai (2 témoins par cas appariés sur les critères épidémiologiques...)
- 2) Etablir une signature transcriptomique de la primo-infection : analyse transcriptomique chez les sujets au moment ou autour du diagnostic de l'infection comparée à l'analyse transcriptomique de ces mêmes individus à l'entrée dans l'essai (40 cas du groupe placebo)
- 3) Comparer les profils d'expression de gènes entre des sujets à risque et des sujets sans comportement à risque : comparaison entre des sujets exposés non infectés (ENI) à la fin de l'essai (n= 80) (transcriptome à J0) et 20 volontaires des essais vaccinaux non vaccinés (cohorte ANRS).

Cette étude sera réalisée chez les volontaires ayant accepté de participer à cette étude (cf. note d'information et formulaire de consentement en annexe D).

Elle nécessite un prélèvement de 3 mL de sang total sur tube Tempus à J0 chez l'ensemble des volontaires et au moment de l'infection par le VIH.

Les analyses seront effectuées à la fin de l'essai.

**ANNEXE Q : ECHELLE ANRS DE COTATION DE LA GRAVITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES  
CHEZ L'ADULTE (version n°6 du 09/09/2003)**

Cette échelle de cotation constitue un guide de travail destiné à :

- Ne pas omettre un événement indésirable grave à déclarer au promoteur (classé 4 dans l'échelle de cotation)
- Graduer la gravité d'un symptôme clinique ou biologique observé dans le cadre d'un protocole de recherche biomédicale
- Harmoniser les pratiques d'évaluation de la symptomatologie et leur cotation dans les protocoles de l'ANRS

En pratique, les critères évalués sont regroupés par appareil ; il s'agit d'une table symptomatique non exhaustive (et non d'une classification de pathologies) : notre choix s'est porté sur les signes cliniques et biologiques les plus fréquemment observés ou dont la surveillance est impérative pour assurer la protection des personnes se prêtant à la recherche.

***Certains protocoles peuvent nécessiter des critères supplémentaires : pour les évaluer, on peut se référer au tableau ci-dessous :***

<b>DEGRE 1 :</b>	<b><i>Anomalie légère</i></b>	gêne légère ou transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ; ne nécessite pas d'intervention médicale ou de traitement correcteur.
<b>DEGRE 2 :</b>	<b><i>Anomalie modérée</i></b>	limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle ; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires.
<b>DEGRE 3 :</b>	<b><i>Anomalie sévère</i></b>	limitation de l'activité quotidienne habituelle ; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible.
<b>DEGRE 4 :</b>	<b><i>Menace vitale</i></b>	activité très limitée ; nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier.

***Abréviations utilisées dans la table :***

<b>IV</b>	: Intraveineux
<b>N</b>	: Limite Supérieure de la Normale
<b>EMG</b>	: Electromyogramme
<b>P.A.S</b>	: Pression Artérielle Systolique
<b>P.A.D</b>	: Pression Artérielle Diastolique
<b>V.E.M.S</b>	: Volume Expiratoire Maximal Seconde
<b>T.C.A</b>	: Temps de Céphaline Activée
<b>Taux de prothrombine (%)</b>	: Correspond au temps de Quick (sec)

*Ce document a été rédigé conjointement par C. Tonéatti (INSERM SC10), Dr A. Bouxin-Méto (ANRS), Pr J. Dormont (ANRS).*

*Ce document est sous la propriété exclusive de l'ANRS et ne doit pas être modifié ou publié sans l'accord des auteurs. Toute utilisation est soumise à l'accord préalable de l'ANRS.*

*Par ailleurs, nous attirons votre attention sur le fait que cette échelle a été conçue pour utilisation dans les pathologies HIV, HCV ou HBV.*



## EVENEMENTS BIOLOGIQUES

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<b>HEMATOLOGIE</b>					
1	Hémoglobine (g/dl)	8,00 – 9,40	7,00 – 7,99	6,50 – 6,99	< 6,50
2	Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	3 000 – 3 900	2 000 – 2 999	1 000 – 1 999	< 1 000
3	Neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	1 000 – 1 500	750 – 999	500 – 749	< 500
4	Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	75 000 – 99 000	50 000 – 74 999	20 000 – 49 999	< 20 000 ou pétéchies diffuses
5	Taux de Prothrombine (%)	/	45 – ≤ 70	20 – < 45	< 20
6	T.C.A	1,00 – 1,66 x N	> 1,66 – 2,33 x N	> 2,33 – 3,00 x N	> 3,00 x N
<b>BIOCHIMIE</b>					
<i>Biochimie Hépatique et Pancréatique</i>					
7	AST (SGOT) (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
8	ALT (SGPT) (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
9	GAMMA GT (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
10	Phosphatases alcalines (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
11	Hyperbilirubinémie (μmol/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
12	Amylasémie (UI/l) / Lipasémie (UI/l) / Pancréatite	≥ 1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 3,00 x N avec douleur abdominale aiguë et/ou imagerie évocatrices d'une pancréatite aiguë.	> 3,00 x N avec douleur abdominale et signes de choc.
13	CPK (UI/l)	1,25 – 2,50 x N	> 2,50 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
<i>Bilan Lipidique</i>					
14	Hypertriglycémie (mmol/l)	/	4,50 – 8,59	8,60 – 13,70	> 13,70
15	Hypercholestérolémie (mmol/l)	> N – 7,75	> 7,75 – 10,34	> 10,34 – 12,92	> 12,92

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Electrolytes / Evaluation de la fonction rénale / Métabolisme</i>					
16	Hyponatrémie (mEq/l)	130 – 135	123 – 129	116 – 122	< 116
17	Hypernatrémie (mEq/l)	146 – 150	151 – 157	158 – 165	> 165
18	Hypokaliémie (mEq/l)	3,2 – 3,4	2,8 – 3,1	2,5 – 2,7	< 2,5
19	Hyperkaliémie (mEq/l)	5,6 – 6,0	6,1 – 6,5	6,6 – 7,0	> 7,0
20	Bicarbonates (mEq/l ou mmol/l)	20,00 – 24,00	15,00 – 19,99	10,00 – 14,99	< 10,00
21	Créatininémie (µmol/l)	1,00 – 1,50 x N	> 1,50 – 3,00 x N	> 3,00 – 6,00 x N	> 6,00 x N ou dialyse requise
22	Urée sanguine (UI/l)	1,25 – 2,5 x N	2,6 – 5,0 x N	5,1 – 10 x N	> 10 x N
23	Hypocalcémie (mmol/l)	1,95 – 2,10	1,75 – 1,94	1,50 – 1,74	< 1,50
24	Hypercalcémie (mmol/l)	2,65 – 2,87	2,88 – 3,13	3,14 – 3,38	> 3,38
25	Hypophosphatémie (mg/dl)	2,0 – 2,4	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	< 1,0
26	Hyperuricémie (µmol/l)	1,25 – 2,00 x N	> 2,00 – 5,00 x N	> 5,00 – 10,00 x N	> 10,00 x N
27	Hypoglycémie (mmol/l)	3,1 – 3,6	2,2 – 3,0	1,7 – 2,1	< 1,7
28	Hyperglycémie (mmol/l)	6,1 – 7,0	> 7,0 – 16,5	> 16,5 sans cétose.	Cf. diabète Item n°52 (degré 4)
29	Lactate (mmol/l) (prélèvement sur sang veineux)	2,00 – 2,99*	3,00 – 3,99**	4,00 – 4,99**	≥ 5,00***
<i>Biochimie Urinaire</i>					
30	Protéinurie (bandelettes)	+	++	≥ +++	Syndrome néphrotique
31	Hématurie	≥ 80 hématies/µl à la bandelette réactive.	≥ 200 hématies/µl à la bandelette réactive.	Macroscopique avec ou sans caillots.	Obstructive ou nécessitant une transfusion sanguine.

\* Lactatémie de degré 1 : Un dosage de confirmation est nécessaire dans les 8 à 10 jours

\*\* Lactatémie de degré 2, 3 : Un dosage de confirmation est nécessaire dès le lendemain.

\*\*\* Lactatémie de degré 4 : un dosage de confirmation est nécessaire immédiatement

## EVENEMENTS CLINIQUES

DEGRES	DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale	
<i>Troubles Gastro-intestinaux / Hépatiques / Pancréatiques</i>					
32	Nausée.	Transitoire, alimentation normale.	Alimentation limitée durant moins de 3 jours.	Alimentation limitée durant plus de 3 jours.	Alimentation limitée aux liquides. Hospitalisation requise.
33	Vomissement.	Transitoire : 2 – 3 épisodes / jour ou durée ≤ 1 semaine.	Répété : 4 – 5 épisodes / jour ou durée > 1 semaine.	Vomissements solides/liquides pendant 24 h. Hypotension orthostatique. Perfusion requise.	Hospitalisation pour choc hypovolémique.
34	Diarrhée.	Transitoire, 3 – 4 selles / jour, diarrhée ≤ 1 semaine.	Persistante, 5-7 selles / jour, diarrhée > 1 semaine.	> 7 selles / jour ou nécessitant une perfusion. Selles sanglantes.	Hospitalisation, choc hypovolémique, perfusion.
35	Constipation.	/	Douleur abdominale modérée 78 h sans selles. Nécessitant un traitement.	Météorisme. Nécessité d'un traitement évacuateur ou traitement en milieu hospitalier.	Météorisme avec vomissement ou occlusion.
36	Dysphagie.	Inconfort léger, en déglutissant.	Difficulté pour avaler mais alimentation possible.	Incapacité à avaler les solides.	Incapacité à avaler les liquides, perfusion requise.
37	Oesophagite.	Pyrosis survenant moins d'une fois par semaine	Pyrosis survenant au moins une fois par semaine mais amélioré par les IPP*	Pyrosis survenant au moins une fois par semaine non amélioré par les IPP*	Intolérance alimentaire et vomissements

\* IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<b>Troubles respiratoires</b>					
38	Bronchospasme.	Transitoire, pas de traitement, VEMS 70 % - < 80 %.	Permanent, amélioration sous bronchodilatateur VEMS 50 % - < 70 %.	Persistant sous bronchodilatateur. VEMS 25 % - < 50 %.	Cyanose, VEMS < 25 % intubation.
39	Dyspnée.	Dyspnée à l'effort.	Dyspnée au cours de l'activité habituelle.	Dyspnée de repos.	Dyspnée nécessitant une assistance respiratoire.
<b>Troubles musculaires</b>					
40	Myalgies (en dehors d'un point d'injection).	Myalgies légères pendant moins de 4 semaines et ne nécessitant pas de traitement antalgique.	<i>Présence d'un des signes suivants :</i> 1 – Myalgies légères à modérées pendant plus de 4 semaines et/ou pouvant nécessiter un traitement par antalgiques de niveau I*. 2 – Prédominance des troubles à l'effort (difficulté à monter les escaliers ou à se relever de la position assise). Peut marcher sans assistance. Confirmation optionnelle par recherche d'anomalie biologique (CPK), électromyographique (EMG) ou histologique (biopsie musculaire).	<i>Présence d'un des signes suivants :</i> 1 – Myalgies modérées à sévères pendant plus de 4 semaines nécessitant un traitement par antalgiques de niveau I/II*. 2 – Aide nécessaire pour la marche et les activités de la vie quotidienne. Confirmation paraclinique recommandée (CPK, EMG et/ou biopsie musculaire).	<i>Présence d'un des signes suivants :</i> 1 – Myalgies sévères non liées à l'effort nécessitant un traitement par antalgiques de niveau II/III*. 2 – Faiblesse musculaire rendant la marche impossible sans assistance. 3 – Rhabdomyolyse aiguë (avec ou sans insuffisance rénale). Confirmation paraclinique nécessaire (biologie, EMG et/ou biopsie musculaire).

\* Antalgiques de niveau I

\* Antalgiques de niveau II

\* Antalgiques de niveau III

Antalgiques périphériques (paracétamol et/ou salicylés ou AINS)

Opiacés d'action faible (codéine, dextropropoxyphène), agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine)

Morphine

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Troubles cardiovasculaires</i>					
41	Hypertension artérielle	Transitoire ou permanente ; P.A augmentée ≤ 20 mmHg, et PAS 140-150 ou PAD 90-99.	Permanente P.A augmentée > 20 mmHg et PAS 160-179 ou PAD 100-109.	Permanente. PAS ≥ 180 ou PAD > 110	Hypertension artérielle maligne ou accélérée.
42	Hypotension orthostatique	P.A systolique diminuée ≤ 20 mmHg en position orthostatique. Pas de traitement.	P.A systolique diminuée > 20 mmHg, durable mais corrigée par apport liquidien per os.	Perfusion requise.	Choc hypovolémique, nécessitant une hospitalisation.
43	Troubles du rythme cardiaque ventriculaire	/	Extrasystoles ventriculaires isolées, pas de traitement, symptomatiques ou non.	Troubles du rythme cardiaque récurrents, persistants, ou symptomatiques. Nécessitant un traitement.	Arythmie nécessitant une hospitalisation.
44	Allongement de l'intervalle QTc	/	Homme : > 450 et < 500 ms Femme : > 470 et < 500 ms	> 500 ms	> 500 ms avec manifestations cliniques (troubles du rythme ventriculaire, syncope, torsade de pointe)
45	Ischémie cardiaque	/	Douleur atypique en cours d'exploration	Apparition d'un angor d'effort, contrôlé sous traitement.	Infarctus du myocarde, angor instable, syndrome de menace.
46	Péricardite	Découverte fortuite d'un petit épanchement à l'échographie.	Epanchement modéré peu symptomatique. Pas de traitement ou d'intervention jugés nécessaires dans l'immédiat.	Epanchement modéré ou important symptomatique mais sans tamponnade. Traitement indiqué et hospitalisation à considérer (ou prolongation d'hospitalisation)	Tamponnade. Hospitalisation et intervention nécessaires.
47	Accident vasculaire cérébral.	/	/	Accident ischémique transitoire (syndrome neurologique focal régressant < 24 h).	Accident vasculaire cérébral non régressif en 24 h.
48	Embolie artérielle périphérique	/	/	/	Embolie artérielle périphérique. Hospitalisation. Traitement adapté.
49	Thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire	/	/	Thrombose veineuse profonde. Traitement anticoagulant. Hospitalisation à considérer.	Embolie pulmonaire. Hospitalisation et traitements adaptés à la situation.

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<b>Troubles endocriniens</b>					
50	Hyperthyroïdie	Hyperthyroïdie infraclinique. TSH basse. T3 et T4 libres normales	Thyrotoxicose modérée non compliquée. Traitement indiqué.	Exophtalmie maligne. Arythmie cardiaque. Myopathie.	Crise thyrotoxique et/ou insuffisance cardiaque.
51	Hypothyroïdie	Hypothyroïdie infraclinique. TSH augmentée mais inférieure à 12 mU/l. T4 libre normale.	Hypothyroïdie franche sans complications. Traitement nécessaire.	Hypothyroïdie sévère avec signes cliniques multiples. Traitement urgent. Hospitalisation à considérer.	Coma myxoedemateux.
52	Diabète / Hyperglycémie	Hyperglycémie modérée à jeun 6,1 et ≤ 7 mmol/l. Pas de traitement immédiat	Glycémie à jeun : > 7 mmol/l. Nécessité de régime alimentaire éventuellement complété par des antidiabétiques oraux.	Glycémie à jeun : > 16,5 mmol/l avec ou sans signes cliniques. Insulinothérapie indiquée.	Acidocétose ou Hyperosmolarité (> 27,8 sans acidose)
<b>Troubles cutanés</b>					
53	Eruptions cutanées et/ou muqueuses.	Erythème, prurit modérés.	Eruption étendue maculo-papuleuse avec ou sans prurit.	Eruption étendue papulo-vésiculeuse ou suintante. Purpura palpable (évocateur de vascularite). Erythème polymorphe. Ulcérations cutanées ou muqueuses de faible étendue.	Toute atteinte cutanée et/ou muqueuse bulleuse (type Lyell ou Stevens-Johnson). Erythrodermie fébrile accompagnée ou non d'autres signes évoquant une hypersensibilité. Nécrose cutanée nécessitant une excision chirurgicale.
54	Manifestations d'hypersensibilité immédiate s'accompagnant ou non de signes cutanés.	/	Urticaire aiguë localisée.	Urticaire géante, œdème de Quincke.	Choc anaphylactique.

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Troubles Neurologiques</i>					
55	Veille / sommeil	Difficultés mineures d'attention et de concentration.	Somnolence diurne et/ou difficultés d'endormissement et/ou réveils nocturnes, réduction de l'activité mentale, obnubilation.	Modification du rythme veille/sommeil ou insomnie nécessitant un traitement ou modification du contenu des rêves. Syndrome confusionnel avéré avec désorientation temporelle.	Désorganisation totale du rythme veille/sommeil ne répondant pas au traitement. Syndrome confuso-onirique, coma et/ou convulsions.
56	Psychisme	Anxiété mineure.	Anxiété nécessitant un traitement ou dépression modérée.	Anxiété majeure ou épisode dépressif caractérisé nécessitant un traitement.	Psychose aiguë avec hospitalisation y compris idées suicidaires, état maniaque, délire hallucinatoire.
57	Céphalées	Episodiques, pas de traitement.	Nécessitant des antalgiques niveau I*.	Nécessitant des antalgiques niveau II* minimum.	Non contrôlées, même sous antalgiques niveau III*.
58	Paresthésies	Paresthésie, douleur discrète, pas de traitement.	Paresthésie, douleur permanente d'intensité modérée, nécessitant des antalgiques de niveau I*.	Paresthésie, douleur permanente d'intensité sévère, nécessitant des antalgiques niveau II* minimum.	Douleur insupportable invalidante, restreignant l'activité malgré la prise d'antalgiques niveau III*.
59	Déficit moteur	Sensation de faiblesse, pas de déficit objectif, pas de modification des réflexes.	Déficit moteur distal ou modification des réflexes. Gêne fonctionnelle modérée.	Déficit moteur marqué interférant avec l'activité habituelle.	Confinement au lit ou au fauteuil roulant en raison du déficit moteur.
60	Troubles du contrôle du mouvement	Maladresse occasionnelle, troubles légers de la coordination.	Tremblements ou dyskinésie, ou dysarthrie. Ataxie des membres ou du tronc. Retentissement modéré sur l'activité quotidienne.	Mouvements anormaux permanents. Ataxie sévère des membres ou du tronc. Retentissement important sur l'activité quotidienne.	Incapacité à se tenir debout et à réaliser des mouvements coordonnés. Dépendance totale.
61	Déficit sensitif	Déficit mineur de la sensibilité quelle que soit sa modalité et sa distribution ( focale ou symétrique).	Déficit modéré de la sensibilité.	Déficit sévère de la sensibilité.	Perte de sensibilité étendue au tronc et aux membres.

\* Antalgiques de niveau I

Antalgiques périphériques (paracétamol et/ou salicylés ou AINS)

\* Antalgiques de niveau II

Opiacés d'action faible (codéine, dextropropoxyphène), agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine)

\* Antalgiques de niveau III

Morphine

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
<i>Divers</i>					
62	Température (voie orale) persistant plus de 12 h (°C).	37,7 – 38,9	39 – 39,5	39,6 – 40,5	> 40,5
63	Coliques néphrétiques.	Régression spontanée des symptômes. Douleur ne nécessitant pas de traitement.	Colique nécessitant un traitement médical.	Syndrome obstructif qui ne disparaît pas spontanément.	/
64	Fatigue.	Limitation de l'activité quotidienne habituelle à < 25 % pendant moins de 48 h.	Activité quotidienne habituelle réduite entre 25 – 50 % pendant plus de 48 h.	Activité quotidienne habituelle réduite > 50 %, ne peut pas travailler pendant plus de 48 h.	Incapable de s'occuper de soi-même. Besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne.
65	Arthrite / Arthralgie.	Arthralgie.	Arthralgie avec ou sans épanchement articulaire ou avec gêne fonctionnelle modérée.	Arthrite franche avec ou sans épanchement ou entraînant une gêne fonctionnelle importante.	/
66	Troubles oculaires	Hyperémie conjonctivale.	Douleur modérée. Conjonctivite.	Diminution de l'acuité visuelle. Uvéite. Douleur sévère. Glaucome.	/

### *Essais vaccinaux de l'ANRS.*

#### *Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables locaux chez l'adulte*

DEGRES		DEGRE 1 Léger	DEGRE 2 Modéré	DEGRE 3 Sévère	DEGRE 4 Menace vitale
1	Erythème, œdème (nodule, induration).	< 15 x 15 cm.	≥ 15 x 15 cm.	Ulcération ou surinfection ou phlébite superficielle.	Nécrose de la peau.
2	Douleur, gêne fonctionnelle.	Légère, pas de limitation des mouvements.	Douleur entraînant une limitation partielle de la mobilisation.	Douleur entraînant une impotence fonctionnelle.	/



**ANNEXE R : BIOTHEQUES**

Les laboratoires de virologie des sites investigateurs participant à l'essai constitueront une biothèque pour tous les sujets inclus au cours de l'essai, aux échéances de suivi indiquées ci-dessous.

**Constitution de la biothèque****1/ Sérothèque :**

- . **Calendrier** : J0 puis à toutes les visites
- . **Volume unitaire de prélèvement** : 6 mL
- . **Type de tube de prélèvement** : tube sec de 7 mL
- . **Nombre et volume des aliquots constitués** :  
3 aliquots d'un volume de 1 à 1,5 mL

**. Modalités de préparation des échantillons:**

Après le prélèvement sanguin, retourner doucement le tube à plusieurs reprises. Laisser ensuite le contenu se coaguler en laissant le tube en position verticale à température ambiante pendant 60 minutes minimum et 120 minutes maximum avant de le centrifuger. NE PAS AGITER.

Si les échantillons sanguins doivent être transférés au laboratoire, il est recommandé d'utiliser un portoir pour le transport.

Les échantillons doivent être centrifugés :

- une heure minimum et 24 heures maximum après le prélèvement initial,
- à  $\leq 1300$  FCR /3000 tr/min pendant 10 minutes.

Le tube de prélèvement ne doit pas être conservé à température ambiante et en position verticale pendant plus de 2 heures. Si le délai séparant le prélèvement de la centrifugation est supérieur à 2 heures, le tube Vacutainer doit être réfrigéré entre 2° et 8°C pendant 24 heures maximum après le prélèvement sanguin initial.

Les sérums résultants seront répartis dans des cryotubes, qui seront étiquetés avec les étiquettes préimprimées fournies par le SC10-US019. Ces cryotubes seront placés dans les boîtes cartonnées « SEROBOX » prévues pour la centralisation à l'EFS.

**2/ Plasmathèque :**

- . **Calendrier** : J0 puis à toutes les visites
- . **Volume unitaire de prélèvement** : tube rempli
- . **Type de tube de prélèvement** : EDTA 7 mL
- . **Nombre et volume des aliquots constitués** :  
3 aliquots d'un volume de 1 à 1,5 mL de plasma
- . **Modalités de préparation des échantillons de plasma** :

A partir du tube EDTA de 7 mL, procéder de la façon suivante :

1. Se munir des plaques d'étiquettes spécifiques « plasmathèque » pré-imprimées portant mention de l'essai, du N° du suivi, N° et code participant et date de prélèvement ;
2. Remplir les données manquantes (date de prélèvement) sur l'étiquette correspondant au suivi considéré;
3. Centrifuger le tube EDTA à 1000 g, à température ambiante, pendant 20 minutes (ou à 2000 g pendant 10 à 15 minutes) ;
4. Collecter le plasma obtenu par séparation et le répartir dans 3 tubes de type Sarstedt, à raison d'un volume de 1 à 1,5 mL par tube ;
5. Coller une étiquette spécifique « plasmathèque » pré-imprimée préalablement complétée (cf. point 2) sur chacun des aliquots constitués ;
6. Congeler les 3 aliquots constitués à -80°C, dans les boîtes prévues pour la centralisation des biothèques.

La contre-étiquette correspondant au bilan considéré sera collée sur la fiche descriptive de la boîte en portant mention du nombre d'aliquots placés dans la boîte.

**. utilisation de la plasmathèque :**

- mesure de l'ARN-VIH plasmatique si sérologie VIH positive
- dosage TDF et FTC

### **3/ Sang total**

#### **3.1. : sur tube EDTA**

**. Calendrier :** à J0, et si sujet infecté par le VIH : visite au moment de l'infection, puis 6 mois et 12 mois plus tard

**. Type de tube de prélèvement :** tube EDTA 7 mL

**. Volume unitaire de prélèvement :** tube rempli

**. Nombre et volume des aliquotes constituées :**  
6 aliquots d'un volume de 1 mL

**. Modalités de préparation des échantillons:**

Le tube est homogénéisé par agitations douces.

Le sang total est réparti sous volume de 1 mL dans des cryotubes qui seront étiquetés avec les étiquettes préimprimées fournies par le SC10-US019. Ces cryotubes seront placés dans les boîtes cartonnées « SEROBOX » prévues pour la centralisation à l'EFS.

#### **3.2. : sur tube Tempus Blood RNA**

**. Calendrier :** à J0, et si sujet infecté par le VIH : visite au moment de l'infection

**. Type de tube de prélèvement :** tube Tempus Blood RNA

**. Volume unitaire de prélèvement :** 3 mL

Il est très important que le tube soit rempli **jusqu'au trait noir**. Le ratio sang/solution de stabilisation doit être d'1/3 (3 mL de sang, 6 mL de solution de stabilisation). Un volume de sang trop important ou trop faible peut rendre le prélèvement inutilisable.

**. Modalités de préparation des échantillons:**

Juste après le prélèvement, **agiter le tube vigoureusement pendant 20 secondes**.

Conserver le tube à -20°C (ou -80°C).

**Utilisation du sang total congelé:**

- J0 : marqueurs génétiques
- visite au moment de l'infection, puis 6 mois et 12 mois plus tard : charge virale VIH cellulaire

- prélèvements sur tubes tempus : transcriptome

#### **4/ Echantillons de l'étude pharmacocinétique (cf. Annexe K)**

#### **5/ Prélèvements pour recherche et typage des HPV**

. **Calendrier** : à J0 et tous les 6 mois, lors du dépistage systématique des IST

- Prélèvement oral: un aliquot de 1 à 2 ml sera constitué à partir du liquide de transport COPAN de l'écouvillon utilisé pour la recherche de chlamydia et gonocoques, puis congelé à -80°C dans la biothèque
- Prélèvement anal: un aliquot de 1 à 2 ml sera constitué à partir du liquide de transport COPAN de l'écouvillon utilisé pour la recherche de chlamydia et gonocoques, puis congelé à -80°C dans la biothèque

Pour les 200 participants qui ont accepté l'étude ancillaire cytologie anale:

Une biothèque supplémentaire sera constituée à partir des prélèvements anaux, génitaux et oraux :

- à J0 et M24

. prélèvement anal: 3 aliquots de 2 mL préparés par le service d'anatomopathologie de Saint-Antoine et congelés à - 80°C au laboratoire de virologie de Saint-Antoine

. prélèvement génital: 2 aliquots de 2 mL (à partir du tube ThinPrep de 10 ml) congelés à - 80°C au laboratoire responsable des biothèques du centre

. prélèvement oral: 3 aliquots de 2 mL (à partir du flacon de 50 ml) congelés à - 80°C au laboratoire de responsable des biothèques du centre

- aux visites M6, M12, M18

. prélèvement anal: 2 aliquots de 2 mL (à partir du tube ThinPrep de 10 ml) congelés à - 80°C au laboratoire responsable des biothèques du centre

. prélèvement génital: 2 aliquots de 2 mL (à partir du tube ThinPrep de 10 ml) congelés à - 80°C au laboratoire responsable des biothèques du centre

. prélèvement oral: 3 aliquots de 2 mL (à partir du flacon de 50 ml) congelés à - 80°C au laboratoire responsable des biothèques du centre

Les aliquots seront transférés à l'EFS (collecte flux tendu).

#### **Conservation et utilisation ultérieure à d'autres fins de recherche que cet essai**

Les échantillons restants à la fin de l'essai pourront être utilisés pour des études ultérieures dans le cadre de cet essai non prévues au protocole et selon des modalités fixées par le Conseil Scientifique de l'essai. Ces études seront soumises pour approbation au CPP et information à l'Afssaps, après information des sujets participant à l'essai.

A la fin de l'essai, les aliquotes seront conservées dans la collection d'échantillons biologiques autorisée de l'ANRS pour être utilisés ultérieurement à d'autres fins de recherche que cet essai sauf opposition des participants. L'obligation d'en informer les sujets et de garantir leur droit d'opposition à l'utilisation ultérieure de cette biothèque sera garantie (cf. annexe D).

**Transport de la biothèque vers le site de centralisation de l'Etablissement Français du Sang (EFS) à Beynost (banlieue de Lyon)**

Les prélèvements de sérum, plasma et sang total, ainsi que les prélèvements de gorge, anal et génital congelés, seront centralisés sur le site de l'Etablissement Français du Sang (EFS) de Beynost, près de Lyon. Une collecte des échantillons à flux tendu est mise en place dans chaque site selon les procédures de l'Inserm SC10-US019. Elle est assurée par la société TSE, titulaire du marché Inserm ADR11. Les biothèques seront transférées pour des analyses à des destinataires et échéances fixées par le Conseil Scientifique de l'essai.

## CALENDRIER DES BIOTHEQUES DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY

VISITES	Pré-inclusion S-4		J0	M1	M2	Visites tous les 2 mois M4, 6, 8...	Visites annuelles M12, <del>24,</del> <del>36...</del>	Visite si infection VIH
Dépistage des IST : HPV 1 aliquot à partir du prélèvement oral		Randomisation	X			X Tous les 6 mois	X	
Dépistage des IST : HPV 1 aliquot à partir du prélèvement anal			X			X Tous les 6 mois	X	
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL) 3 aliquots d'un volume de 1 à 1,5 mL			X	X	X	X	X	X
Plamathèque (1 tube EDTA de 7 mL) 3 aliquots d'un volume de 1 à 1,5 mL			X	X	X	X	X	X
Sang total (étude marqueurs génétiques - charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL) 6 aliquots de 1 mL			X					X
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)			X					X
<b>ETUDES ANCILLAIRES</b>								
Etude pharmacocinétique (12 sujets) <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>							
Etude cytologie anale (200 sujets)								
Prélèvement anal Laboratoire de virologie de Saint-Antoine (3 aliquots de 2 mL)			X					X (M24)
Prélèvement anal (2 aliquots de 2 mL)					X (M6, M12, M18)	X (M12)		
Prélèvement génital (2 aliquots de 2mL)		X			X (M6, M12, M18, M24)	X (M12, M24)		
Prélèvement oral (3 aliquots de 2 mL)		X			X (M6, M12, M18, M24)	X (M12, M24)		

<sup>1</sup>Semaine 1 : Prélèvements sanguins (2 aliquots de 500 µL de plasma + 5 spots de 25 µL sur Protein Saver Cards) et salivaires (aliquots d'au moins 500 µL) à T0, 30 min, 1h, 2h, 4h, 8h et 24 h après la prise de 2 comprimés de Truvada (puis semaines 2 et 3 : un prélèvement sanguin 2 jours par semaine (2 aliquots de 500 µL de plasma + 5 spots de 25 µL sur Protein Saver Cards) + aliquots cellulothèque 2h, 24h, J7, J14.

**ANNEXE S : LISTE DES CENTRES INVESTIGATEURS POUR LA PHASE INITIALE**

N°ANRS	INVESTIGATEUR PRINCIPAL	CENTRE INVESTIGATEUR	VILLE
FR 063	Pr Jean-Michel MOLINA	Hôpital Saint-Louis Centre Clinique et Biologique des Maladies Sexuellement Transmissibles	Paris
FR 049	Pr Gilles PIALOUX	Hôpital Tenon	Paris
FR 098	Dr Laurent COTTE	Hôpital de la Croix-Rousse	Lyon
CA 001	Dr Cécile TREMBLAY	Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Montréal
FR 076	Pr François RAFFI	CHU Hôtel Dieu	Nantes
FR 078	Dr Eric CUA	Hôpital de l'Archet	Nice
FR 090	Dr <del>Antoine</del> CHERET Armelle PASQUET	Hôpital Gustave Dron	Tourcoing

[La liste prévisionnelle des nouveaux centres participant à la phase d'extension figure dans une annexe séparée du protocole.](#)

## Essai IPERGAY

### Plan d'analyse statistique

#### **ESSAI ANRS IPERGAY**

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

**TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE »  
EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH  
CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES**

**Promoteur : ANRS**

**N° EudraCT : 2011-002645-35**



<b>TABLE DES MATIERES</b>
---------------------------

<b>A. CONSTITUTION DU DOCUMENT .....</b>	<b>5</b>
<b>B. RAPPEL DU PROTOCOLE .....</b>	<b>6</b>
<b>1 RESUME DE L'ESSAI (VERSION N°9.0 DU PROTOCOLE) .....</b>	<b>6</b>
<b>2 SCHEMA DE L'ESSAI .....</b>	<b>12</b>
<b>3 OBJECTIFS .....</b>	<b>13</b>
3.1. Objectif principal .....	13
3.2. Objectifs secondaires.....	13
3.3. Objectifs des études ancillaires .....	14
<b>4 PLAN EXPERIMENTAL.....</b>	<b>14</b>
<b>5 CRITERE DE JUGEMENT .....</b>	<b>15</b>
5.1 Critère d'évaluation principal.....	15
5.2 Critères d'évaluation secondaires.....	16
5.2.1 Critères socio-comportementaux.....	16
5.2.2 Critères de tolérance du traitement.....	16
5.2.3 Critères d'observance du traitement de l'essai.....	16
5.2.3.1 Critères recueillis dans les auto-questionnaires socio-comportementaux.....	16
5.2.3.2 Critères recueillis lors des visites du protocole.....	16
5.2.3.3 Critères pharmacologiques.....	16
5.2.4 L'incidence de l'hépatite B.....	17
5.2.5 L'incidence des autres infections sexuellement transmissibles.....	17
5.2.6 Les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés.....	17

<b>6</b>	<b>NOMBRE DE SUJETS</b> .....	<b>17</b>
6.1	Nombre de sujets (phase en double aveugle) .....	17
6.2	Analyse intermédiaire .....	18
<b>7</b>	<b>GESTION DES DONNEES DE L'ESSAI</b> .....	<b>18</b>
<b>8</b>	<b>CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY</b> .	<b>19</b>
<b>9</b>	<b>CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH</b> .....	<b>21</b>
<b>B.</b>	<b>PLAN D'ANALYSE</b> .....	<b>22</b>
<b>1</b>	<b>POPULATIONS D'ANALYSE</b> .....	<b>22</b>
<b>2</b>	<b>METHODES STATISTIQUES</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>PLAN</b> .....	<b>23</b>
3.1	Rythme et nombre de randomisations/ inclusions .....	23
3.2	Dérogations / non respect des critères d'éligibilité.....	23
3.3	Caractéristiques à la baseline.....	23
3.4	Vaccinations contre l'hépatite A et l'hépatite B.....	24
3.5	Suivi .....	24
3.6	Arrêts de participation.....	24
3.7	Traitements de l'essai (FTC/TDF ou placebo).....	24
3.8	Traitements Post Exposition (TPE) .....	24
3.9	Critère principal.....	24
3.9.1	Infections VIH : délai de survenue et incidence .....	25
3.9.2	Observance des sujets infectés par le VIH .....	25
3.9.3	Caractéristiques cliniques, immuno, virologiques des infections VIH.....	25
3.9.4	Facteurs prédictifs d'infection par le VIH.....	25

---

<b>3.10</b>	<b>Critères secondaires .....</b>	<b>26</b>
3.10.1	Tolérance .....	26
3.10.1.1	Tolérance générale .....	26
3.10.1.2	Tolérance biologique .....	26
3.10.1.3	Evénement indésirables graves (EIG) .....	27
3.10.2	Infections sexuellement transmissibles .....	27
3.10.3	Observance du traitement de l’essai .....	28

## A. CONSTITUTION DU DOCUMENT

Le plan d'analyse est constitué de la façon suivante :

Les paragraphes 1 à 9 de ce document correspondent à **un rappel du protocole** de l'essai sont issus du protocole de l'essai (version 9.0 du protocole du 12/11/14)

Les paragraphes 10 et 11 correspondent au plan des analyses des données de l'essai issues du CRF électronique et des données pharmacologiques (dosages plasmatiques et capillaires des traitements de l'essai) qui seront réalisées **par le SC10-US019**.

L'analyse des données issues des auto-questionnaires socio-comportementaux (plan d'analyse non décrit dans ce document) sera réalisée **par l'unité Inserm 912 – ORS PACA**.

## B. RAPPEL DU PROTOCOLE

### 1 Résumé de l'essai (version n°9.0 du protocole)

#### Titre complet de l'essai

Traitement antirétroviral « à la demande » en prophylaxie pré exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

#### Titre abrégé

Essai ANRS IPERGAY

#### Promoteur

Inserm-ANRS

#### Investigateur Coordonnateur

Pr. Jean-Michel MOLINA, service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Louis, Paris

#### Rationnel

Alors que le nombre de nouvelles déclarations de séropositivité VIH diminue globalement en France, ce nombre reste stable voire en augmentation dans le groupe des homosexuels masculins, avec de façon parallèle une augmentation de l'incidence des infections sexuellement transmissibles, ce qui témoigne chez ces sujets de la persistance de comportements sexuels à risque vis-à-vis du VIH. Ces infections par le VIH surviennent malgré la connaissance des modes de transmission du VIH et de la protection conférée par le préservatif. De nouvelles approches de prévention de l'infection par le VIH sont donc nécessaires pour dépasser les limites des stratégies actuelles. Parmi les mesures de prévention qui peuvent être proposées à ces sujets, le traitement antirétroviral pré-exposition (PrEP) mérite d'être évalué.

#### Objectif principal

##### Phase en double aveugle

Evaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » versus placebo au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes exposée au risque d'infection par le VIH.

##### Phase en ouvert

Evaluer le taux d'incidence de l'infection par le VIH dans une population d'hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, groupe exposé au risque d'infection par le VIH et bénéficiant de la mise à disposition du Truvada® « à la demande » associé à une offre globale de prévention.

#### Objectifs secondaires

- Evaluer l'évolution des comportements sexuels et les éventuels comportements à risque en cours de participation à l'essai et pour la phase en ouvert, évaluer les modifications éventuelles des comportements sexuels suite au passage « en ouvert ».
- Etudier l'incidence du VIH selon les comportements sexuels.
- Etudier les facteurs associés aux modifications de comportements à risque pendant l'essai.

- Evaluer les **comportements sexuels et l'incidence du VIH selon que les participants pensent recevoir le produit actif ou son placebo (lors de la phase en double aveugle)**
- Evaluer **l'évolution des comportements sexuels et le risque de contamination par le VIH** au cours de l'essai **selon que les participants reçoivent ou non un counseling approfondi.**
- Evaluer **l'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant**, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo lors de la phase en double aveugle).
- Evaluer **la tolérance du traitement**, avec en particulier :
  - . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques.
  - . L'évaluation de la toxicité rénale
- Evaluer **l'observance du traitement**, à l'aide de plusieurs méthodes :
  - . Les auto-questionnaires,
  - . Le décompte des unités de traitement,
  - . Les dosages d'antirétroviraux dans le plasma et les cheveux (38,39),
- Evaluer **l'effet prophylactique du traitement sur la contamination par le VHB**
- Evaluer **l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles**
  - . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV
- Evaluer **les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés**
  - . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
  - . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
  - . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

---

### Objectifs des études ancillaires

- Etudier **la pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau du plasma, du sang total, des PBMC, de la salive et du tissu rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 12 volontaires).**  
 Cette étude vise à mesurer les concentrations de TDF et FTC dans les biopsies rectales à différents temps après la prise d'un comprimé de Truvada<sup>®</sup>, à les comparer aux taux dans le plasma, le sang total, les PBMC et dans la salive.
- Etudier **l'infectivité des cellules rectales ex vivo par le VIH.**
- Etudier **la cytologie anale** chez 200 participants et étudier la relation avec l'infection HPV.
- Etudier les **concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des participants infectés par le VIH** (à la visite la plus proche de l'infection par le VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
- Estimer **les coûts et le cas échéant le rapport coût-efficacité** des différentes stratégies de prévention étudiées.
- Explorer par une étude qualitative, **les motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
- Etudier les **variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH.**
- Evaluer **le rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH** (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) **et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux.**
- Identifier **des signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés.

---

## Méthodologie

### Phase en double aveugle

Essai multicentrique de phase III, comparatif, randomisé, en double-insu, portant sur 2 groupes parallèles, recevant, « à la demande », soit un traitement antirétroviral de Truvada<sup>®</sup>, soit le placebo de Truvada<sup>®</sup>, associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHB et VHA et traitement post-exposition de l'infection VIH).

### Phase en ouvert

Essai multicentrique de phase III, portant sur un groupe de participants pouvant bénéficier d'un traitement antirétroviral par Truvada<sup>®</sup> « à la demande » associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHB et VHA et traitement post-exposition de l'infection VIH).

### Mise en œuvre de l'essai

Pour des raisons pragmatiques et budgétaires, il était prévu que l'essai se déroule en **deux phases** afin de s'assurer de la faisabilité générale de l'essai :

- une première phase d'inclusion d'au moins 300 volontaires, permettant de s'assurer de la possibilité du recrutement en France dans le contexte des PrEP, et de valider les outils mis en place dans l'essai pour l'inclusion et le suivi des volontaires
- une deuxième phase (ou phase d'extension) de 1600 volontaires supplémentaires

Il était prévu qu'en cas de recrutement satisfaisant, et d'une bonne compliance des participants à l'essai, d'autres centres soient progressivement ouverts, en particulier dans d'autres pays, le succès de la première phase permettant également de refaire un point sur le financement de l'essai et de solliciter d'autres contributions.

L'essai est passé en phase d'extension en juillet 2014.

Suite à un **fait nouveau de sécurité**, la décision de passer à la phase en ouvert a été prise par le promoteur le 28 octobre 2014 :

En octobre 2014, le comité de surveillance indépendant de l'essai s'est réuni, à la demande du promoteur et suite aux résultats de l'étude britannique PROUD.

Suite à l'analyse par bras des données, demandée par le CIS de l'essai, et compte tenu du niveau d'efficacité observé, le CIS a recommandé l'interruption du bras placebo le plus rapidement possible et la mise à disposition du Truvada<sup>®</sup> à la demande pour tous les participants de l'essai.

Le 28 octobre 2014, le promoteur a décidé de suivre les recommandations du comité de surveillance indépendant.

S'agissant d'un fait nouveau, les mesures urgentes de sécurité suivantes ont été mises en place :

- information des investigateurs principaux des 7 centres lors d'une réunion téléphonique le 28 octobre 2014;
- information des participants du fait nouveau via :
  - des réunions avec les investigateurs organisées le plus rapidement possible dans les centres investigateurs
  - la transmission d'une newsletter dans un premier temps par courriel par les accompagnateurs et dans un second temps lors de la visite dans le centre

- convocation des participants à une visite, le plus rapidement possible, afin de leur proposer de poursuivre l'essai en ouvert avec la mise à disposition du Truvada® en remplacement de leur traitement expérimental (Truvada®/placebo), le Truvada® ayant été mis à disposition dans les centres français à partir du 4 novembre 2014 et à Montréal à partir du 6 novembre 2014. Au cours de cette visite, une sérologie VIH et une plasmathèque sont réalisées.
- mise en place de conduites à tenir destinées aux investigateurs.

---

**Nombre de sujets**

300 dans un 1<sup>er</sup> temps, et si le déroulement de l'essai était jugé satisfaisant, le nombre de volontaires serait porté à un total de 1900 participants (950 par groupe). Comme mentionné ci-dessus, le passage à la phase en ouvert de l'essai a été décidé par le promoteur le 28 octobre 2014. Cette nouvelle phase en ouvert sera proposée à tous les participants. L'inclusion de nouveaux participants dans la phase en ouvert pourra être envisagé. Dans ce cas, le nombre total de participants sera précisé dans un nouvel amendement.

---

**Population :**

Cet essai s'adresse à des hommes adultes ayant des rapports sexuels avec des hommes, séronégatifs pour le VIH, exposés par leurs pratiques sexuelles au risque d'infection par le VIH.

La participation à la phase en ouvert sera proposée à tous les participants de l'essai exceptés les participants sous curatelle ou tutelle et ceux ayant des contres indication au Truvada®.

Pour rappel, les critères d'inclusion et de non inclusion de l'essai sont :

**Critères d'inclusion :**

- Age  $\geq$  18 ans
- Homme (ou personne transgenre) ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Non infecté par le VIH-1, ni le VIH-2
- Risque élevé de contamination par le VIH : rapports sexuels anaux avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif
- Fonction rénale satisfaisante avec une clairance de plus de 60 mL/min (formule de Cockcroft)
- ALAT  $<$  à 2,5N
- Polynucléaires neutrophiles  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine  $\geq$  10 g/dL, plaquettes  $\geq$  150000/mm<sup>3</sup>
- Antigène HBs négatif et sérologie VHC négative (ou PCR VHC négative si sérologie positive)
- Acceptant d'être contacté personnellement, si possible par téléphone (appel, SMS) ou par e-mail
- Acceptant les contraintes imposées par l'essai (visites tous les 2 mois)
- Affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de Sécurité Sociale).
- Signature du consentement éclairé.

**Critères de non inclusion :**

- Sujet en relation stable et exclusive avec une personne
- Utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels
- Déplacement prévu à l'étranger de plus de 3 mois consécutifs ou déménagement prévu dans une ville où l'essai n'est pas mis en place.
- Présence d'une glycosurie ou protéinurie significative  $>$  1+ sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Présence d'une hématurie ou leucocyturie significative  $>$  2+ sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Antécédents de maladie rénale chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie
- Antécédent de fracture osseuse pathologique non liée à un traumatisme



- Traitement par l'Interféron, Interleukine, ou antirétroviraux
- Traitement qui pourrait inhiber ou entrer en compétition avec l'élimination par sécrétion tubulaire des antirétroviraux (si fonction rénale non satisfaisante)
- Traitement en cours d'investigation
- Toxicomanie intraveineuse
- Sujet recevant ou allant recevoir un traitement potentiellement néphrotoxique (anti-inflammatoire par voie systémique, au long cours)
- Maladie gastro-intestinale (ou nausées ou vomissements chroniques) gênant l'absorption des traitements
- Antigène HBs positif
- Sérologie VHC positive avec PCR HCV positive
- Maladie mettant en danger le pronostic vital (lymphome) ou autre maladie grave (cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, diabète instable) qui nécessiterait un traitement qui pourrait gêner l'adhérence au traitement
- Sujet potentiellement non compliant
- Sujet sous curatelle ou tutelle

---

## Intervention

### Traitements de l'essai :

- 2 comprimés de Truvada<sup>®</sup> (ou de placebo pendant la phase en double aveugle) dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> (ou de placebo pendant la phase en double aveugle) toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés), avec si possible un repas ou une collation, pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> (ou de placebo pendant la phase en double aveugle), environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir et le dimanche soir, et un dernier comprimé le lundi soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu.

## Counseling

Les sujets des 2 groupes bénéficieront d'un counseling selon le modèle RESPECT (41) à la visite de J0 et à chaque visite en cours d'essai. Ce programme d'accompagnement (counseling) comprendra la distribution gratuite de préservatifs et de gels. En outre, un counseling approfondi sera régulièrement proposé à tous les participants de l'essai qui le souhaiteront.

---

## Suivi et Evaluations

Les sujets seront vus un mois après la visite d'inclusion de l'essai puis 1 mois plus tard et tous les 2 mois pour une visite médicale avec évaluation de la tolérance du traitement, dépistage des IST, et counseling, jusqu'au terme de l'essai.

**Régulièrement au cours de l'essai et de façon aléatoire en dehors des visites programmées, dans l'intervalle entre 15 jours après une visite protocolée et 15 jours avant la visite suivante, un contact sera établi avec chacun des sujets de l'essai par téléphone (appel, SMS) ou par e-**

mail afin de favoriser leur maintien dans le protocole, s'assurer de la compréhension de l'essai, vérifier la tolérance du traitement et son approvisionnement, rechercher des signes éventuels de primo-infection par le VIH, rappeler la date, le lieu et l'heure du prochain rendez-vous, et également pour s'assurer de la bonne observance du traitement par rapport aux rapports sexuels et inciter le volontaire à compléter sur le site web de l'essai le module « Observance » du questionnaire comportemental.

### **Phase en ouvert**

L'analyse par bras des données de la phase en double aveugle ayant démontrée un bénéfice de l'intervention thérapeutique, une nouvelle phase de roll-over en ouvert est proposée aux participants avec mise à disposition de Truvada® pendant une période d'un an au minimum. Cette étude en ouvert permettra d'évaluer l'incidence de l'infection par le VIH, la tolérance du traitement, l'observance au traitement, et les modifications éventuelles des comportements sexuels suite au passage « en ouvert ».

Lors du passage à la « phase en ouvert » à partir du 4 novembre 2014, une visite supplémentaire est proposée aux participants n'ayant pas de visite prévue dans l'étude prochainement. Cette visite supplémentaire a pour objectif de mettre à disposition le plus rapidement possible le Truvada® pour tous les participants qui souhaitent en bénéficier. Une sérologie VIH et une plasmathèque sont réalisées lors de cette visite.

En cas de délai supérieur à 4 semaines entre la première visite de passage en ouvert avec dispensation de Truvada® et la visite suivante (selon le calendrier initial), un rendez-vous sera donné aux participants afin de contrôler leur fonction rénale (créatinine plasmatique + clairance de la créatinine) 2 à 4 semaines après cette première dispensation.

---

### **Echéancier de l'essai :**

#### **1) PHASE EN DOUBLE AVEUGLE**

- Phase initiale (phase pilote) : de fin janvier 2012 à juillet 2014

Nombre prévu d'inclusions dans la phase initiale : 300 participants

- Phase d'extension

L'essai est passé en phase d'extension en juillet 2014. *Durée prévue de suivi par participant devait être au minimum d'un an et le suivi devait continuer jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint.*

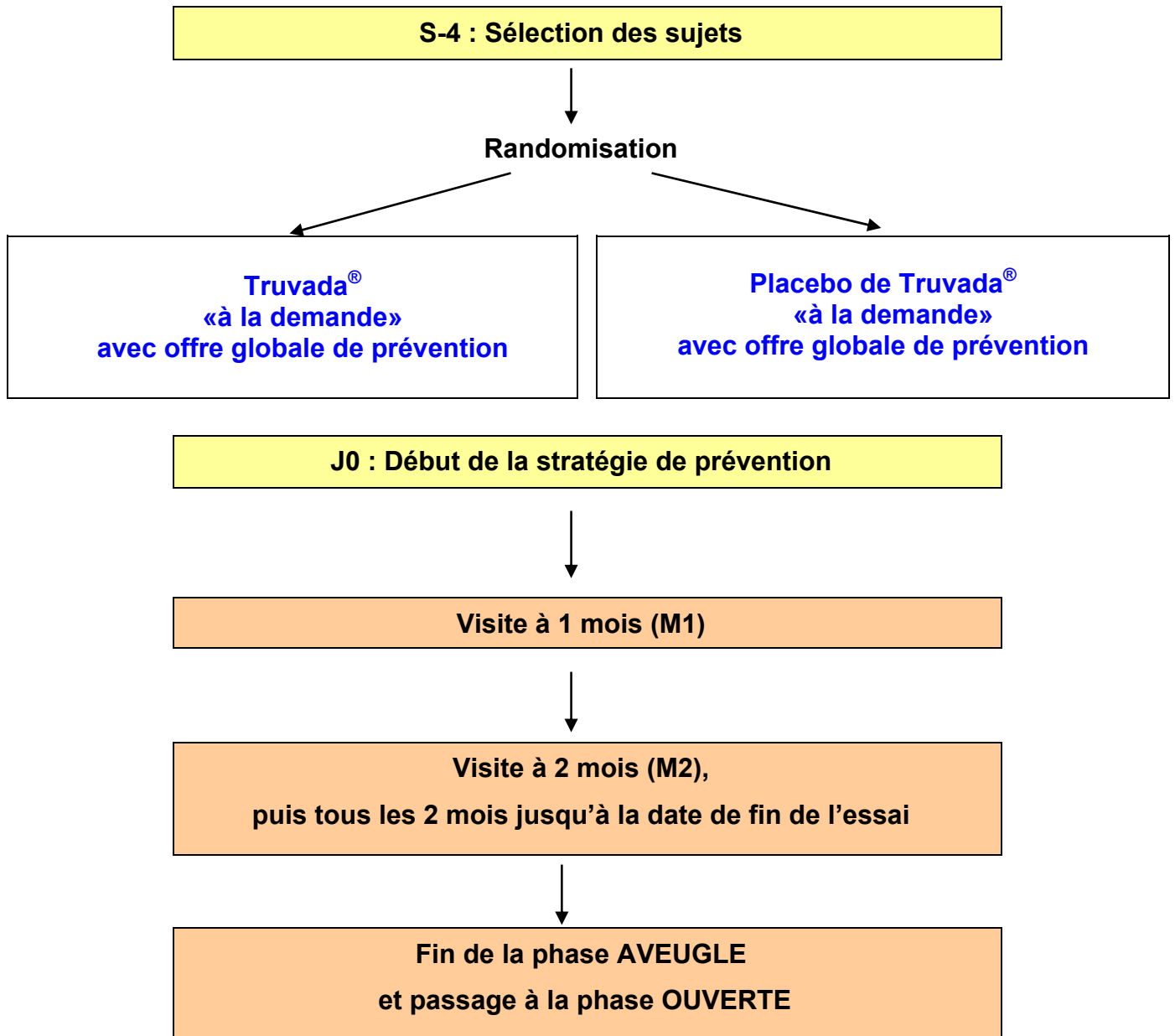
**Cette phase a été interrompue suite à un fait nouveau de sécurité et l'essai est passé à la phase en ouvert :**

#### **2) PHASE EN OUVERT**

L'essai est passé en phase ouverte le 4 novembre 2014 (première dispensation de Truvada®). La durée prévue de la phase en ouvert pour les participants est de 1 an minimum.

**Date de fin prévisionnelle de l'essai : 1<sup>er</sup> semestre 2016**

## 2 Schéma de l'essai



La suite des éléments décrits dans ce document ne concerne que la phase aveugle de l'essai.

## 3 Objectifs

### 3.1. Objectif principal

Evaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » versus placebo au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes exposée au risque d'infection par le VIH.

### 3.2. Objectifs secondaires

- Evaluer l'évolution des comportements sexuels et les éventuels comportements à risque en cours de participation à l'essai.
- Etudier l'incidence du VIH selon les comportements sexuels.
- Etudier les facteurs associés aux modifications de comportements à risque pendant l'essai.
- Evaluer les comportements sexuels et l'incidence du VIH selon que les participants pensent recevoir le produit actif ou son placebo.
- Evaluer l'évolution des comportements sexuels et le risque de contamination par le VIH au cours de l'essai selon que les participants reçoivent ou non un counseling approfondi.
- Evaluer l'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- Evaluer la tolérance du traitement, avec en particulier :
  - . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques.
  - . L'évaluation de la toxicité rénale
- Evaluer l'observance du traitement, à l'aide de plusieurs méthodes :
  - . Les auto-questionnaires,
  - . Le décompte des unités de traitement,
  - . Les dosages d'antirétroviraux dans le plasma et les cheveux (38,39),
- Evaluer l'effet prophylactique du traitement sur la contamination par le VHB
- Evaluer l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles
  - . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV
- Evaluer les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés
  - . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
  - . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
  - . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

### 3.3. Objectifs des études ancillaires

- Etudier la **pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau plasmatique, salivaire et rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 14 volontaires)**.  
Cette étude vise à mesurer les concentrations de TDF et FTC dans les biopsies rectales à différents temps après la prise d'un comprimé de Truvada<sup>®</sup>, à les comparer aux taux plasmatiques et salivaires.
  - Etudier l'**infectivité des cellules rectales ex vivo par le VIH**.
  - Etudier la **cytologie anale** chez 200 participants et étudier la relation avec l'infection HPV.
  - Etudier les **concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des participants infectés par le VIH** (à la visite la plus proche de l'infection par le VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
  - Estimer les **coûts et le cas échéant le rapport coût-efficacité** des différentes stratégies de prévention étudiées.
  - Explorer par une étude qualitative, les **motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
  - Etudier les **variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH**.
  - Evaluer le **rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH** (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) **et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux**.
- 3) Identifier **des signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés.

## 4 Plan experimental

### *Méthodologie*

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, randomisé, en double insu, comparatif versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique « à la demande », chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes à haut risque d'infection par le VIH.

L'essai a porté sur 2 groupes parallèles recevant « à la demande »

- soit un traitement de Truvada<sup>®</sup>
- soit un traitement de placebo de Truvada<sup>®</sup>

associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du

VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHA et VHB, traitement post-exposition de l'infection par le VIH)

La posologie du Truvada® ou du placebo de Truvada® est la suivante:

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés), avec si possible un repas ou une collation, pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo, environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

### Mise en œuvre de l'essai

Pour des raisons pragmatiques et budgétaires, la phase aveugle de l'essai s'est déroulée en **2 phases** afin de s'assurer de la faisabilité générale de l'essai :

- une première phase qui s'est déroulée de fin janvier 2012 à juillet 2014 et dans laquelle 300 volontaires séronégatifs pour le VIH ont été inclus l'essai. Cette phase a permis de s'assurer de la possibilité du recrutement en France et au Canada dans le contexte des PrEP, et de valider les outils mis en place dans l'essai pour l'inclusion et le suivi des volontaires.
- puis en juillet 2014 a débuté la deuxième phase (phase d'extension) au cours de laquelle il était prévu d'inclure 1600 volontaires supplémentaires pour atteindre les 1900 sujets nécessaires.

La durée prévue de suivi par participant devait être au minimum d'un an et le suivi devait continuer jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint.

Durée de participation par volontaire: la durée de participation des sujets sera variable. Le suivi dans l'essai débutera 4 semaines avant l'inclusion par la visite de pré-inclusion, et le suivi sous traitement continuera jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint, sans toutefois excéder 4 ans. Selon les hypothèses d'incidence de l'infection VIH retenues dans l'essai, la durée de suivi des volontaires pourrait être comprise entre 1 et 3 ans dans la phase définitive.

Durée totale de l'essai (phase initiale et phase définitive): 4 ans

**Cette phase en aveugle a été interrompue suite à un fait nouveau de sécurité et est passé à la phase en ouvert le 4 novembre 2014 (première dispensation de Truvada® en ouvert).**

## 5 Critère de jugement

### 5.1 Critère d'évaluation principal

Le critère principal de jugement est la contamination par le VIH -1 ou 2, définie par la première preuve diagnostique de l'infection : positivité de la sérologie VIH (en utilisant les tests combinés de dernière génération VIH-1 +2) ou positivité de la PCR ARN-VIH-1 dans le plasma.

## 5.2 Critères d'évaluation secondaires

### 5.2.1 Critères socio-comportementaux

- 1) Le nombre et le type de partenaires sexuels
- 2) Le nombre et le type de rapports sexuels
- 3) L'utilisation du préservatif lors des différentes pratiques sexuelles au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois)
- 4) Le nombre de pénétrations anales non protégées au cours des 12 derniers mois.
- 5) Le recours aux pratiques de réduction des risques au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois): retrait avant éjaculation, positionnement stratégique, séro-choix, choix d'un partenaire circoncis (IST), recours au traitement antirétroviral d'un partenaire, recours au traitement post-exposition.
- 6) Les consommations de substances psychoactives (alcool, drogues et médicaments détournés) lors du dernier rapport sexuel (évalués tous les 2 mois) et au cours des 12 derniers mois.
- 7) L'acceptation de l'homosexualité par l'entourage et l'expérience de violences physiques ou verbales vis-à-vis de l'homosexualité.
- 8) La description des lieux et moyens de rencontres sexuelles et sociales
- 9) L'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- 10) La participation aux entretiens de counseling approfondi, aux focus groups.

### 5.2.2 Critères de tolérance du traitement

- . La fréquence et description des événements indésirables cliniques et biologiques
- . L'évaluation de la toxicité rénale

### 5.2.3 Critères d'observance du traitement de l'essai

#### 5.2.3.1 Critères recueillis dans les auto-questionnaires socio-comportementaux

- Description du nombre et des horaires de prise de traitement au cours de la semaine précédant la dernière prise (recueillis avant ou pendant les visites du protocole et suite aux contacts aléatoires par les accompagnateurs)
- Recours au traitement lors du dernier rapport sexuel (recueillis avant ou pendant les visites du protocole)

#### 5.2.3.2 Critères recueillis lors des visites du protocole

- Décompte des unités de traitement rapportées par le participant

#### 5.2.3.3 Critères pharmacologiques

- Dosages des antirétroviraux dans les cheveux tous les 4 mois et dans le plasma.

#### 5.2.4 *L'incidence de l'hépatite B*

#### 5.2.5 *L'incidence des autres infections sexuellement transmissibles*

. Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV

#### 5.2.6 *Les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés*

- . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
- . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
- . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

## 6 Nombre de sujets

### 6.1 *Nombre de sujets (phase en double aveugle)*

L'essai est construit comme un essai d'efficacité « classique » avec un test d'une hypothèse nulle d'une efficacité de 0%. Si la différence est significative, on conclut à l'efficacité de la prévention quelle que soit la taille réelle de l'effet. La réduction du risque est estimée par l'intervalle de confiance du risque relatif obtenu dans le test du log-rank de la comparaison des incidences entre les 2 groupes.

Nous avons donc choisi une démarche différente de celle de l'essai iPrEx où l'objectif était de démontrer une efficacité non pas « quelconque » (>0%) mais d'au moins 30%. Il nous a en effet semblé que nous étions encore au stade de démonstration de l'efficacité du concept de la **PrEP à la demande**, et que la preuve d'un bénéfice quel qu'il soit serait intéressant. Si la stratégie s'avérait efficace sur le plan statistique mais insuffisante pour une généralisation de son utilisation en dehors de l'essai, d'autres études devraient être conduites pour améliorer la stratégie de PrEP intermittente proposée.

Le nombre de sujets est calculé dans un schéma en 2 groupes parallèles, Truvada<sup>®</sup> versus placebo, comparant par un test du log-rank les délais de survenue des contaminations dans ces 2 groupes. En faisant l'hypothèse d'un taux de contamination de 3 % par an dans le groupe témoin et d'une réduction de 50 % de ce risque dans le groupe avec intervention (soit un taux de 1,5 % par an), et en estimant à 15% par an la proportion des participants dont le suivi sera interrompu (et censuré dans l'analyse) pour des raisons autres qu'une contamination (arrêt de participation, perdus de vue, etc...), il faut, pour démontrer avec une puissance de 80 % l'efficacité de l'intervention, inclure 951 sujets par groupe suivis pendant 12 à 36 mois selon la date de leur recrutement censé s'étaler sur 24 mois au total. Le nombre d'événements «nécessaires» est de 64 au total. Il était prévu d'inclure 1902 participants au total (nQuery Advisor - version 6.0).

Le risque de perdus de vue devait être attentivement surveillé et analysé lors de la phase initiale de l'essai et les solutions envisageables pour le réduire proposées.

L'estimation de 15% par an se base notamment sur le taux de suivi à 20 mois de 1 283 personnes participant à une étude de cohorte d'homosexuels masculins qui était de 77 % avec une incidence de l'infection VIH de 5.5 pour 100 années- personnes (31).



## 6.2 Analyse intermédiaire

### Paragraphe ajouté à la version du protocole n°7.0 du 13/01/2014 relative à l'amendement 8.

La version initiale du protocole de l'essai ne prévoyait pas d'analyse intermédiaire. Il n'était en effet pas possible au moment de sa rédaction, sans données préalables sur l'incidence des contaminations ni de l'exposition au traitement de l'essai, de juger de la pertinence d'une analyse intermédiaire pré-définie de l'essai et du moment optimal de sa programmation.

La phase initiale de l'essai nous indique qu'il s'agit bien d'une population à haut risque d'IST qui participe à l'essai, que ce risque ne paraît pas décroître avec le temps de participation et que le taux d'exposition au traitement de l'essai est élevé. L'hypothèse d'une efficacité de plus de 50% de la prophylaxie pré-exposition doit ainsi être envisagée et testée à un stade de l'accumulation des données où la probabilité de conclure est élevée. Une analyse intermédiaire unique est donc programmée lorsque sera atteinte la moitié des événements requis pour l'analyse finale, soit  $n = 32$  contaminations par le VIH. Cette unique analyse intermédiaire utilisera la règle de SJ Pocock qui répartit également le risque sur l'analyse intermédiaire et l'analyse finale ( $p=0.0294$  pour chacune des analyses pour un risque global de 5%). Dans ces conditions, l'analyse intermédiaire devrait permettre de détecter, avec une puissance d'environ 70%, une réduction de l'incidence de l'infection par le VIH de 3 pour 100 années-patients (bras placebo) à 1 pour 100 années-patients (bras Truvada), c'est à dire de 67%. Avec ces nouvelles hypothèses, l'analyse intermédiaire pourrait avoir lieu lorsqu'un total de 1600 années-patients sera atteint. Cet objectif pourrait être atteint avec un total de 900 participants inclus et un suivi moyen de 2 ans, en prenant en compte les arrêts prématurés.

## 7 Gestion des données de l'essai

Le promoteur, l'**Inserm - ANRS**, mandate le Centre de Méthodologie et de Gestion, le Service Commun n°10 (SC10 - US019) de l'Inserm (directrice : Laurence Meyer) pour la gestion de l'essai.

L'équipe projet du SC10-US19 chargée de l'essai, réalise la mise en place de l'essai, le monitoring des données de l'essai selon un plan de monitoring pré-établi, la constitution et la gestion de la base de données et l'analyse statistique des données issues du CRF électronique.

L'unité Inserm 912 – ORS PACA est chargée de la mise en place et de l'analyse des données socio-comportementales : auto-questionnaires (questionnaires auto-administrés sur ordinateur avant chaque visite) comportant 6 modules « socio-démographique », « Vie sociale », « Consommations », module « Sexualité », « Observance », « IPERGAY »

## 8 CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY

VISITES <sup>1</sup>	Pré-inclusion S-4		J0	M1	M2	Visites tous les 2 mois M4, 6, 8... <sup>2</sup>	Visites annuelles M12, 24, 36	Visite si infection VIH
Consentement	X	Randomisation						
Critères d'admissibilité	X							
Questionnaire comportemental détaillé			X				X	
Questionnaire comportemental bref					X	X		
Événements médicaux, thérapeutiques	X		X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X		X	X	X	X	X	X
Counseling et préservatifs	X		X	X	X	X	X	X
Observance (Questionnaire, décompte comprimés)				X	X	X	X	
Prélèvement dosage capillaire (tous les 4 mois) <sup>2</sup>						X <sup>2</sup>	X	X
Dispensation traitement			X	X	X	X	X	
NFS, plaquettes	X		X				X	
Créatinine, ALAT	X		X	X	X	X	X	
Bandelette urinaire (prot, glyco, sg, leuco)	X				X	X	X	
Dépistage et Traitement des IST	X		X	X	X	X	X	X
Sérologie VHB (Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc), Sérologie VHC (+PCR VHC si sérologie positive)	X							X <sup>3</sup>
Sérologie VHA			X					
Sérologie syphilis (tous les 6 mois) <sup>2</sup>			X			X <sup>2</sup>	X	
Sérologie VIH	X		X	X	X	X	X	X
ARN-VIH plasmatique <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>		X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X
Génotype								X
Lymphocytes T CD4							X	
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)		X	X	X	X	X	X	
Plamathèque (1 tube EDTA de 7 mL)		X	X	X	X	X	X	
Sang total (étude marqueurs génétiques - charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)		X					X	
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)		X					X	
Etude socio-comportementale (recrutement de 60 sujets)		X		X			X	
Etude pharmacocinétique (14 sujets) <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>							
Volumes sanguins (mL)	18		45	22	22	22 / 27 <sup>2</sup>	37	44

---

<sup>1</sup>La durée de participation à l'essai est variable (au maximum 4 ans), le suivi sera poursuivi selon le même calendrier jusqu'à la fin de l'essai

<sup>2</sup> Les prélèvements capillaires (au moins 2 cm) sont effectués à M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36 – La sérologie syphilis est faite à M6, M12, M18, M24, M30, M36.

<sup>3</sup> Sérologie VHB pour les sujets avec absence d'Ac antiHBs à S-4. Si sujet vacciné contre VHB en cours d'essai, faire un contrôle avec dosage des Ac antiHBs

<sup>4</sup> a) Si doute concernant une primo-infection b) En cas d'infection VIH confirmée par sérologie, une mesure de l'ARN-VIH plasmatique est réalisée sur le même prélèvement que celui de la sérologie et le prélèvement de la visite précédente.

<sup>5</sup> Prélèvement supplémentaire de 21 mL de sang sur tube EDTA. L'étude est réalisée après la pré-inclusion et avant la randomisation.

## 9 CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH

VISITES	Visite lors de la découverte de la séropositivité <sup>1</sup> : V1	V2 : 6 mois après V1	V3 : 12 mois après V1	Visites tous les 6 mois après V3, ..... <sup>3</sup>
Evénements médicaux, traitements pris	X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X
Counseling et préservatifs	X	X	X	X
Récupération des flacons, décompte comprimés	X			
Prélèvement dosage capillaire (au moins 2 cm)	X <sup>2</sup>			
Créatinine, ALAT		X	X	X
Dépistage et traitement des IST	X	X	X	X
Sérologie syphilis		X	X	X
Sérologie VIH	X			
ARN-VIH plasmatique	X	X	X	X
Génotype	X			
Lymphocytes T CD4	X	X	X	X
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)	X	X	X	X
Plasmathèque (1 tube EDTA de 7 mL)	X	X	X	X
Sang total (charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)	X	X	X	
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)	X			
Volumes sanguins (mL)	41	38	38	31

## **B. PLAN D'ANALYSE**

### **1 Populations d'analyse**

L'analyse principale s'effectuera en **intention de traiter modifiée**, elle portera sur toutes les données disponibles de l'ensemble des participants randomisés, on exclura notamment les participants étant dans les situations suivantes :

- . preuve de diagnostic d'infection par le VIH à la pré-inclusion (S-4) ou à l'inclusion (J0).
- . retrait de consentement du sujet à J0 (ou entre la randomisation et J0)
- . sujet pour lequel aucun flacon de traitement de l'essai n'aurait été dispensé
- . toute condition qui contre-indique formellement le traitement à l'essai
- . toute situation où la recherche (question de l'essai) ne s'applique absolument pas

On vérifiera que les résultats de l'analyse en intention de traiter (incluant l'ensemble des participants randomisés) ne sont pas différents à ceux de l'analyse en intention de traiter modifiée, sur le critère de jugement principal de l'essai.

### **2 Méthodes statistiques**

Les analyses sont effectuées à l'aide du logiciel SAS® version 9.3 et du logiciel STATA® version 13.1. L'analyse sera présentée globalement et par groupe de traitement.

On utilisera des tests bilatéraux au seuil global de risque de première espèce de 5% dans toutes les analyses.

L'analyse du critère de jugement principal, se fera sans imputation sur les données manquantes.

Les probabilités cumulées de survenue de contamination VIH seront estimées par la méthode Kaplan-Meier dans chaque groupe de traitement et leur comparaison sera réalisée à l'aide du test du Log-rank.

Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum et maximum. Les comparaisons des deux groupes de traitement seront réalisées à l'aide de test paramétrique (test t de Student) ou non paramétrique (test de Wilcoxon) si l'hypothèse de normalité n'est pas vérifiée.

Pour les variables qualitatives, le nombre et le pourcentage par classe ou modalité seront donnés. La comparaison de pourcentages des deux groupes de traitement sera réalisée par un test du chi-2 ou par un test exact de Fisher si au moins un des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance est inférieur à 5.

Afin de mieux visualiser les résultats et de faciliter l'interprétation, une représentation graphique (diagramme, courbe, histogramme...) des résultats sera réalisée, si elle s'avère utile.

L'analyse de facteurs prédictifs de l'infection par le VIH sera réalisée à l'aide de modèle univarié et multivarié si le nombre d'évènement nécessaire est suffisant.

Les analyses de données répétées au cours du temps seront réalisées à l'aide de modèles mixtes (on considèrera le facteur sujet comme un effet aléatoire et le facteur temps comme effet fixe).

## 3 Plan

### 3.1 Rythme et nombre de randomisations/ inclusions

- Disposition des sujets de l'essai (flow chart) :

Globalement :

- . nombre de sujets pré-inclus (visite de suivi W-4)
- . nombre de sujets pré-inclus et non randomisés et description des raisons de non randomisation : infections VIH, retrait de consentement, perdus de vue, autres

Par groupe de traitement :

- . nombre de sujets randomisés
- . nombre de sujets randomisés et non inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée (ITTm) et description des raisons de non inclusion dans l'analyse en ITTm : infections VIH, retrait de consentement, perdus de vue, autres
- . nombre de participants inclus dans l'analyse en ITTm
- . nombre d'arrêts de participation au cours du suivi et raisons d'arrêt de participation
- . nombre de participants suivis à la fin de l'essai

- selon le site clinique de recrutement : histogramme du nombre de sujets randomisés, le nombre de sujets randomisés inclus dans l'analyse en ITTm

- courbes cumulée des participants en fonction du moment d'entrée dans l'essai

- 1) des sujets randomisés
- 2) des sujets inclus dans l'analyse en ITTm

### 3.2 Dérogations / non respect des critères d'éligibilité

- nombre et raisons des dérogations
- non respect des critères d'admissibilité, raisons de non respect (violations mineures et majeures)

### 3.3 Caractéristiques à la baseline

Caractéristiques des participants décrites à la baseline (pour l'analyse en ITT, la baseline = données de W-4, pour l'analyse en ITT modifiée, la baseline = données de J0):

- age
- sexe
- sexualité
- origine ethnique
- statut sérologique pour les hépatites
- infection Sexuellement Transmissibles (IST) en cours (chlamydiae, gonorrhoea, syphilis, hépatite C)
- circoncision

On vérifiera l'équilibre de la randomisation.

### **3.4 Vaccinations contre l'hépatite A et l'hépatite B**

#### **1) Vaccination Hépatite A**

- nombre de participants vaccinés ou vaccination en cours à la visite de J0
- nombre de participants ayant débuté la vaccination Hépatite A après J0
- nombre de participants ayant eu les 2 injections du vaccin Hépatite A après J0

#### **2) Vaccination Hépatite B**

- nombre de participants vaccinés ou vaccination en cours à la visite de pré-inclusion
- nombre de participants ayant débuté la vaccination Hépatite B après J0
- nombre de participants ayant eu les 3 injections du vaccin Hépatite B après J0

### **3.5 Suivi**

- le nombre de visites théoriques, le nombre de visites réellement effectuées selon les visites de suivis.
- pourcentage de visites effectuées / nombre de visites théoriques sur l'ensemble du suivi par bras de traitement
- la durée de suivi : médiane (écart interquartile), moyenne (écart-type), minimum, maximum
- le nombre total de personnes-années de suivi depuis la randomisation
- le nombre total de personnes-années de suivi depuis J0

### **3.6 Arrêts de participation**

- le nombre et raisons d'arrêt de participation à l'essai
- description des arrêts de participation à l'essai pour effet secondaire
- incidence des arrêts de participation à l'essai

### **3.7 Traitements de l'essai (FTC/TDF ou placebo)**

- nombre de participants n'ayant jamais commencé la PrEP, raisons
- nombre de participants ayant commencé la PrEP
- nombre, raisons des arrêts transitoires et définitifs de la PrEP
- nombre des arrêts de la PrEP pour effet secondaire, description

### **3.8 Traitements Post Exposition (TPE)**

- nombre et pourcentage de participants ayant reçu un TPE avant ou en cours J0
- nombre et pourcentage de participants ayant reçu un TPE après J0 - nombre de TPE après J0
- la nature et durée des TPE après J0

### **3.9 Critère principal**

Le critère principal de jugement est la contamination par le VIH-1 ou 2.

Le délai de survenue de la séroconversion par le VIH est défini par délai entre la date de la visite de J0 et la date de la première preuve diagnostique de l'infection par le VIH-1 ou 2 (positivité des tests combinés de dernière génération VIH-1 +2 ou positivité de la PCR ARN-VIH-1 dans le plasma).

### 3.9.1 *Infections VIH : délai de survenue et incidence*

#### 1) Courbe de délai de survenue des séroconversion par le VIH

probabilités cumulées de séroconversion par le VIH estimées dans chaque groupe de traitement par la méthode Kaplan Meier et comparaison par un test du Log-rank (test bilatéral, risque alpha=0.05).

#### 2) Taux d'incidence de séroconversion VIH-1 ou 2.

- . Taux d'incidence de séroconversion VIH-1 ou 2 dans les 2 groupes de traitement
- . Calcul de la différence de risque de contamination VIH dans le groupe TFD/FTC par rapport au groupe placebo et intervalle de confiance à 95% de cette différence de risque
- . Calcul de la réduction relative du risque de contamination VIH dans le groupe TFD/FTC par rapport au groupe placebo et intervalle de confiance à 95% de cette réduction relative du risque

### 3.9.2 *Observance des sujets infectés par le VIH*

Pour les participants infectés dans le bras TRUVADA

- dosages plasmatique du TFC et du TFV lors les visites précédant l'infection VIH
- date de la dernière prise de PrEP précédant l'infection VIH
- nombre de comprimés «pris» lors de la visite précédant l'infection VIH estimé par la différence entre le nombre de comprimés dispensés et le nombre de comprimés rapportés

### 3.9.3 *Caractéristiques cliniques, immuno, virologiques des infections VIH*

Selon le protocole , chaque participant infecté par le VIH était suivi à trois visites : au moment de l'infection (V1), six mois (V2), et douze mois plus tard (V3).

On décrira pour ces participants infectés par le VIH

- . le nombre de participants ayant effectués les visites V1, V2, V3
- . toutes les mutations de résistance du VIH aux antirétroviraux : mutations au FTC, TVD, autres mutations à la visite V1
- . la charge virale plasmatique et cellulaire
- . les lymphocytes CD4
- . la survenue d'événements cliniques liés au VIH)
- . description des traitements VIH ))

### 3.9.4 *Facteurs prédictifs d'infection par le VIH*

On réalisera une analyse multivariée à la recherche de facteurs prédictifs d'infection par le VIH (nombre de partenaires dans les 4 semaines précédant la visite de J0, nombre de rapports sexuels dans les 8 semaines précédant la visite de J0, nombre d'IST avant l'infection VIH, le fait d'être circoncis...).



### 3.10 Critères secondaires

#### 3.10.1 Tolérance

##### 3.10.1.1 Tolérance générale

Les événements indésirables sont codés selon le **thésaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities version 15.0)** qui permet 5 niveaux hiérarchiques de description pour un événement donné :

- le "Lowest Level Terms" (LLT)
- le "Preferred Terms" (PT)
- le "High Level Terms" (HLT)
- le "High Level Group Terms" (HLGT)
- le "System Organ Classes" (SOC)

On ne décrira que les effets secondaires débutant après leur date de visite de J0 dans l'essai.

#### 1) Tous les AE

Tests de comparaison du pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable quelque soit le grade

- description des AE selon le grade maximal des AE (grade non évalué, Grade 1 = léger, Grade 2 = modéré, Grade 3 = sévère, Grade 4 = pronostic vital)
- description des AE selon le SOC
- description des AE selon le PT pour les SOC les plus fréquents : « Infections et infestations », « Gastro-intestinaux »

#### 2) AE de grade $\geq 3$

Tests de comparaison du pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4

- description des AE de grade 3 ou 4 selon le SOC

#### 3) AE de grade 4

- description des AE de grade 4 selon le LLT

#### 4) AE possiblement imputables au traitement de l'essai

Tests de comparaison du pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable possiblement imputable au traitement de l'essai

- description des AE possiblement imputables au traitement de l'essai selon le SOC
- description des AE possiblement imputables au traitement de l'essai selon le PT pour le SOC « Gastrointestinal disorders »

#### 5) AE ayant entraîné l'arrêt du traitement de l'essai

- description ayant entraîné l'arrêt transitoire du traitement de l'essai selon le LLT
- description ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement de l'essai selon le LLT

##### 3.10.1.2 Tolérance biologique

Pour chacun des paramètres biologiques, on donnera le nombre d'événements, le nombre et pourcentage de sujets ayant présenté une anomalie biologique en fonction de l'intensité (Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables).

On comparera entre les 2 bras de traitement, le pourcentage de participants ayant présenté au moins un paramètre biologique, supérieur ou inférieur au « seuil » précisé ci-dessous.

1) Paramètres plasmatiques

- Créatininémie :  $\geq 1,5$  x limite de la valeur normale supérieure
- Créatininémie :  $\geq$  grade 1
- ALAT :  $\geq 2,5$  x limite de la valeur normale supérieure
- ALAT :  $\geq$  grade 2

2) Paramètres urinaires

- Clearance de la créatinine < 50/mL/min
- Clearance de la créatinine < 60/mL/min
- Protéinurie :  $\geq 2+$
- Glycosurie :  $\geq 2+$
- Hématurie :  $\geq 3+$
- Leucocyturie :  $\geq 3+$

### 3.10.1.3 *Evénement indésirables graves (EIG)*

On donnera le nombre d'événements, le nombre et pourcentage de sujets ayant présenté un EIG. On comparera le pourcentage de participants ayant présenté au moins un EI entre les 2 bras de traitement.

Description de la nature des EIG

. selon le SOC

. selon le PT

### 3.10.2 *Infections sexuellement transmissibles*

Infections sexuellement transmissibles (IST) prise en compte : infections à chlamydiae, gonococcies, syphilis, hépatites A, hépatites B et hépatites C.

#### 1) IST en cours à la visite d'inclusion dans l'étude (date de visite de J0)

On donnera le nombre d'événements, le nombre et pourcentage de sujets ayant présenté une IST

On effectuera un test de comparaison du pourcentage de sujets entre les 2 groupes de traitement

- infection à chlamydia en cours à J0
- infection à gonocoque en cours à J0
- syphilis en cours à J0
- hépatite A en cours à J0
- hépatite B en cours à J0
- hépatite C en cours à J0
- une des 5 IST considérées en cours à J0

#### 2) IST ayant débuté après la visite d'inclusion dans l'étude (date de visite de J0).

On donnera le nombre d'événements, le nombre et pourcentage de sujets ayant présenté une IST au cours du suivi

On effectuera un test de comparaison du pourcentage de sujets entre les 2 groupes de traitement

- sujets ayant présenté au moins une infection à chlamydia
- sujets ayant présenté au moins une infection à gonocoque
- sujets ayant présenté au moins une syphilis

- sujets ayant présenté au moins une hépatite A
- sujets ayant présenté au moins une hépatite B
- sujets ayant présenté au moins une hépatite C
- sujets ayant présenté l'une des 6 IST considérées ci-dessus

Calcul du taux d'incidence des IST au cours du suivi

### 3.10.3 Observance du traitement de l'essai

Elle est évaluée par différentes méthodes :

- . Les données recueillies dans l'e-CRF lors de chaque visite :
  - décompte des unités de traitement rapportées par le participant lors des visites protocolées
  - question globale sur la prise du traitement de l'essai depuis la dernière visite
- . Les données pharmacologiques : dosages des antirétroviraux dans le plasma à chaque visite.

#### 1) décompte des unités de traitement rapportées par le participant lors des visites protocolées

- pourcentage de dispensation (complète/ partielle) par rapport au nombre de visites effectuées = nombre cumulé de dispensations / nombre total de visites effectuées
- nombre de flacons dispensés / nombre théorique de flacons à dispenser à chaque visite (*supprimer les visites correspondant à des prises de TPE*)
- nombre visites au cours desquelles au moins un flacon dispensé et aucun flacon rapporté
- nombre de comprimés «pris» estimé par la différence entre le nombre de comprimés dispensés et le nombre de comprimés rapportés :
  - . cumul du nombre de comprimés « pris » sur l'ensemble des suivis, calcul du nombre médian de comprimés pris par mois.
  - . nombre de comprimés « pris »/mois à chaque visite : en classes de nombre de comprimé (manquant, 0, ]0-4], ]4-11], ]11-18], ]18-25], ]25-30]
  - . graphique des données individuelles du nombre de comprimés « pris »/mois à chaque visite (classes du nombre de comprimés « pris » définies ci-dessus)

#### 2) Prise du traitement de l'essai depuis la dernière visite

Description de la prise du traitement de l'essai depuis la dernière visite (à partir des données issues de la question prise de traitement de la form ADH)

#### 3) Dosages plasmatiques des antirétroviraux à chaque visite.

Dosage plasmatique des traitements de l'essai a) TDF et b) FTC dans chaque les 2 bras de traitement.

Calculs selon les seuils de détectabilité dans l'essai TFV=0.1 ng/mL - FTC=0.4 ng/mL

Calculs selon les seuils de quantification dans l'essai TFV=0.5 ng/mL - FTC=2 ng/mL

et selon les seuils de quantification utilisés dans d'autres essais de PrEP : TFV=10 ng/mL, FTC= 10 ng/mL

- nombre et pourcentage de participants recevant un TPE parmi les participants ayant un dosage TFC ou TFV détectable à une des visites de suivi.

Les suivis correspondant à des prises de TPE ne seront pas pris en compte dans les analyses qui suivent

- nombre et pourcentage de participants avec traitement détectable à chaque visite
- pour les participants ayant un dosage détectable : quantité de traitement mesurée
- délai entre la date de dernière prise de PrEP et date du dosage plasmatique :

- 
- . médiane (intervalle interquartile), moyenne (ecart –type)
  - . description selon les différentes catégories de délais entre la date de de dernière prise de PrEP et la date du dosage plasmatique :  $\leq 48h$  ;  $>48h$  à  $\leq 7$  jours ;  $> 7$  jours
  - détectabilité selon les différentes catégories de délais définis ci-dessus
  - pour les dosages quantifiables : quantification selon les différentes catégories de délais définis ci-dessus

**Essai IPERGAY**  
**Plan d'analyse statistique**

**ESSAI ANRS IPERGAY**

(Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)

**TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL « A LA DEMANDE »  
EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DE L'INFECTION PAR LE VIH  
CHEZ LES HOMMES AYANT DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES**

**Promoteur : ANRS**  
**N° EudraCT : 2011-002645-35**

<b>TABLE DES MATIERES</b>
---------------------------

<b>A. CONSTITUTION DU DOCUMENT .....</b>	<b>5</b>
<b>B. RAPPEL DU PROTOCOLE .....</b>	<b>6</b>
<b>1 RESUME DE L'ESSAI (VERSION N°9.0 DU PROTOCOLE) .....</b>	<b>6</b>
<b>2 SCHEMA DE L'ESSAI .....</b>	<b>12</b>
<b>3 OBJECTIFS .....</b>	<b>13</b>
3.1. Objectif principal .....	13
3.2. Objectifs secondaires.....	13
3.3. Objectifs des études ancillaires .....	14
<b>4 PLAN EXPERIMENTAL.....</b>	<b>14</b>
<b>5 CRITERE DE JUGEMENT .....</b>	<b>15</b>
5.1 Critère d'évaluation principal.....	15
5.2 Critères d'évaluation secondaires.....	16
5.2.1 Critères socio-comportementaux .....	16
5.2.2 Critères de tolérance du traitement .....	16
5.2.3 Critères d'observance du traitement de l'essai .....	16
5.2.3.1 Critères recueillis dans les auto-questionnaires socio-comportementaux.....	16
5.2.3.2 Critères recueillis lors des visites du protocole.....	16
5.2.3.3 Critères pharmacologiques.....	16
5.2.4 L'incidence de l'hépatite B.....	17
5.2.5 L'incidence des autres infections sexuellement transmissibles.....	17
5.2.6 Les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés.....	17

<b>6</b>	<b>NOMBRE DE SUJETS</b> .....	<b>17</b>
6.1	Nombre de sujets (phase en double aveugle) .....	17
6.2	Analyse intermédiaire .....	18
<b>7</b>	<b>GESTION DES DONNEES DE L'ESSAI</b> .....	<b>18</b>
<b>8</b>	<b>CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY</b> .	<b>19</b>
<b>9</b>	<b>CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH</b> .....	<b>21</b>
<b>B.</b>	<b>PLAN D'ANALYSE</b> .....	<b>22</b>
<b>1</b>	<b>POPULATIONS D'ANALYSE</b> .....	<b>22</b>
<b>2</b>	<b>METHODES STATISTIQUES</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>PLAN</b> .....	<b>23</b>
3.1	Rythme et nombre de randomisations/ inclusions .....	23
3.2	Dérogations / non respect des critères d'éligibilité.....	23
3.3	Caractéristiques à la baseline.....	23
3.4	Vaccinations contre l'hépatite A et l'hépatite B.....	24
3.5	Suivi .....	24
3.6	Arrêts de participation.....	24
3.7	Traitements de l'essai (FTC/TDF ou placebo).....	24
3.8	Traitements Post Exposition (TPE) .....	24
3.9	Critère principal.....	24
3.9.1	Infections VIH : délai de survenue et incidence .....	25
3.9.2	Observance des sujets infectés par le VIH .....	25
3.9.3	Caractéristiques cliniques, immuno, virologiques des infections VIH.....	25
3.9.4	Facteurs prédictifs d'infection par le VIH.....	25

---

<b>3.10</b>	<b>Critères secondaires .....</b>	<b>26</b>
3.10.1	Tolérance .....	26
3.10.1.1	Tolérance générale .....	26
3.10.1.2	Tolérance biologique .....	27
3.10.1.3	Evénement indésirables graves (EIG) .....	27
3.10.2	Infections sexuellement transmissibles .....	27
3.10.3	Observance du traitement de l’essai .....	28



## A. CONSTITUTION DU DOCUMENT

Le plan d'analyse est constitué de la façon suivante :

Les paragraphes 1 à 9 de ce document correspondent à **un rappel du protocole** de l'essai sont issus du protocole de l'essai (version 9.0 du protocole du 12/11/14)

Les paragraphes 10 et 11 correspondent au plan des analyses des données de l'essai issues du CRF électronique et des données pharmacologiques (dosages plasmatiques et capillaires des traitements de l'essai) qui seront réalisées **par le SC10-US019**.

L'analyse des données issues des auto-questionnaires socio-comportementaux (plan d'analyse non décrit dans ce document) sera réalisée **par l'unité Inserm 912 – ORS PACA**.

## **B. RAPPEL DU PROTOCOLE**

### **1 Résumé de l'essai (version n°9.0 du protocole)**

#### **Titre complet de l'essai**

Traitement antirétroviral « à la demande » en prophylaxie pré exposition de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

---

#### **Titre abrégé**

Essai ANRS IPERGAY

---

#### **Promoteur**

Inserm-ANRS

---

#### **Investigateur Coordonnateur**

Pr. Jean-Michel MOLINA, service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Saint-Louis, Paris

---

#### **Rationnel**

Alors que le nombre de nouvelles déclarations de séropositivité VIH diminue globalement en France, ce nombre reste stable voire en augmentation dans le groupe des homosexuels masculins, avec de façon parallèle une augmentation de l'incidence des infections sexuellement transmissibles, ce qui témoigne chez ces sujets de la persistance de comportements sexuels à risque vis-à-vis du VIH. Ces infections par le VIH surviennent malgré la connaissance des modes de transmission du VIH et de la protection conférée par le préservatif. De nouvelles approches de prévention de l'infection par le VIH sont donc nécessaires pour dépasser les limites des stratégies actuelles. Parmi les mesures de prévention qui peuvent être proposées à ces sujets, le traitement antirétroviral pré-exposition (PrEP) mérite d'être évalué.

---

#### **Objectif principal**

##### **Phase en double aveugle**

Evaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » versus placebo au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes exposée au risque d'infection par le VIH.

##### **Phase en ouvert**

Evaluer le taux d'incidence de l'infection par le VIH dans une population d'hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, groupe exposé au risque d'infection par le VIH et bénéficiant de la mise à disposition du Truvada® « à la demande » associé à une offre globale de prévention.

---

#### **Objectifs secondaires**

- Evaluer l'évolution des comportements sexuels et les éventuels comportements à risque en cours de participation à l'essai et pour la phase en ouvert, évaluer les modifications éventuelles des comportements sexuels suite au passage « en ouvert ».
- Etudier l'incidence du VIH selon les comportements sexuels.
- Etudier les facteurs associés aux modifications de comportements à risque pendant l'essai.

- Evaluer les **comportements sexuels et l'incidence du VIH selon que les participants pensent recevoir le produit actif ou son placebo (lors de la phase en double aveugle)**
- Evaluer l'**évolution des comportements sexuels et le risque de contamination par le VIH** au cours de l'essai **selon que les participants reçoivent ou non un counseling approfondi.**
- Evaluer l'**appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant**, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo lors de la phase en double aveugle).
- Evaluer la **tolérance du traitement**, avec en particulier :
  - . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques.
  - . L'évaluation de la toxicité rénale
- Evaluer l'**observance du traitement**, à l'aide de plusieurs méthodes :
  - . Les auto-questionnaires,
  - . Le décompte des unités de traitement,
  - . Les dosages d'antirétroviraux dans le plasma et les cheveux (38,39),
- Evaluer l'**effet prophylactique du traitement sur la contamination par le VHB**
- Evaluer l'**incidence des autres infections sexuellement transmissibles**
  - . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV
- Evaluer les **caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés**
  - . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
  - . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
  - . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

---

#### Objectifs des études ancillaires

- Etudier la **pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau du plasma, du sang total, des PBMC, de la salive et du tissu rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 12 volontaires)**.  
 Cette étude vise à mesurer les concentrations de TDF et FTC dans les biopsies rectales à différents temps après la prise d'un comprimé de Truvada<sup>®</sup>, à les comparer aux taux dans le plasma, le sang total, les PBMC et dans la salive.
- Etudier l'**infectivité des cellules rectales ex vivo par le VIH.**
- Etudier la **cytologie anale** chez 200 participants et étudier la relation avec l'infection HPV.
- Etudier les **concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des participants infectés par le VIH** (à la visite la plus proche de l'infection par le VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
- Estimer les **coûts et le cas échéant le rapport coût-efficacité** des différentes stratégies de prévention étudiées.
- Explorer par une étude qualitative, les **motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
- Etudier les **variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH.**
- Evaluer le **rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH** (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) **et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux.**
- Identifier **des signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés.

---

## Méthodologie

### Phase en double aveugle

Essai multicentrique de phase III, comparatif, randomisé, en double-insu, portant sur 2 groupes parallèles, recevant, « à la demande », soit un traitement antirétroviral de Truvada<sup>®</sup>, soit le placebo de Truvada<sup>®</sup>, associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHB et VHA et traitement post-exposition de l'infection VIH).

### Phase en ouvert

Essai multicentrique de phase III, portant sur un groupe de participants pouvant bénéficier d'un traitement antirétroviral par Truvada<sup>®</sup> « à la demande » associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHB et VHA et traitement post-exposition de l'infection VIH).

### Mise en œuvre de l'essai

Pour des raisons pragmatiques et budgétaires, il était prévu que l'essai se déroule en **deux phases** afin de s'assurer de la faisabilité générale de l'essai :

- une première phase d'inclusion d'au moins 300 volontaires, permettant de s'assurer de la possibilité du recrutement en France dans le contexte des PrEP, et de valider les outils mis en place dans l'essai pour l'inclusion et le suivi des volontaires
- une deuxième phase (ou phase d'extension) de 1600 volontaires supplémentaires

Il était prévu qu'en cas de recrutement satisfaisant, et d'une bonne compliance des participants à l'essai, d'autres centres soient progressivement ouverts, en particulier dans d'autres pays, le succès de la première phase permettant également de refaire un point sur le financement de l'essai et de solliciter d'autres contributions.

L'essai est passé en phase d'extension en juillet 2014.

Suite à un **fait nouveau de sécurité**, la décision de passer à la phase en ouvert a été prise par le promoteur le 28 octobre 2014 :

En octobre 2014, le comité de surveillance indépendant de l'essai s'est réuni, à la demande du promoteur et suite aux résultats de l'étude britannique PROUD.

Suite à l'analyse par bras des données, demandée par le CIS de l'essai, et compte tenu du niveau d'efficacité observé, le CIS a recommandé l'interruption du bras placebo le plus rapidement possible et la mise à disposition du Truvada<sup>®</sup> à la demande pour tous les participants de l'essai.

Le 28 octobre 2014, le promoteur a décidé de suivre les recommandations du comité de surveillance indépendant.

S'agissant d'un fait nouveau, les mesures urgentes de sécurité suivantes ont été mises en place :

- information des investigateurs principaux des 7 centres lors d'une réunion téléphonique le 28 octobre 2014;
- information des participants du fait nouveau via :
  - des réunions avec les investigateurs organisées le plus rapidement possible dans les centres investigateurs
  - la transmission d'une newsletter dans un premier temps par courriel par les accompagnateurs et dans un second temps lors de la visite dans le centre

- convocation des participants à une visite, le plus rapidement possible, afin de leur proposer de poursuivre l'essai en ouvert avec la mise à disposition du Truvada® en remplacement de leur traitement expérimental (Truvada®/placebo), le Truvada® ayant été mis à disposition dans les centres français à partir du 4 novembre 2014 et à Montréal à partir du 6 novembre 2014. Au cours de cette visite, une sérologie VIH et une plasmathèque sont réalisées.
- mise en place de conduites à tenir destinées aux investigateurs.

---

**Nombre de sujets**

300 dans un 1<sup>er</sup> temps, et si le déroulement de l'essai était jugé satisfaisant, le nombre de volontaires serait porté à un total de 1900 participants (950 par groupe). Comme mentionné ci-dessus, le passage à la phase en ouvert de l'essai a été décidé par le promoteur le 28 octobre 2014. Cette nouvelle phase en ouvert sera proposée à tous les participants. L'inclusion de nouveaux participants dans la phase en ouvert pourra être envisagé. Dans ce cas, le nombre total de participants sera précisé dans un nouvel amendement.

---

**Population :**

Cet essai s'adresse à des hommes adultes ayant des rapports sexuels avec des hommes, séronégatifs pour le VIH, exposés par leurs pratiques sexuelles au risque d'infection par le VIH.

La participation à la phase en ouvert sera proposée à tous les participants de l'essai exceptés les participants sous curatelle ou tutelle et ceux ayant des contres indication au Truvada®.

Pour rappel, les critères d'inclusion et de non inclusion de l'essai sont :

**Critères d'inclusion :**

- Age  $\geq$  18 ans
- Homme (ou personne transgenre) ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Non infecté par le VIH-1, ni le VIH-2
- Risque élevé de contamination par le VIH : rapports sexuels anaux avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique d'un préservatif
- Fonction rénale satisfaisante avec une clairance de plus de 60 mL/min (formule de Cockcroft)
- ALAT  $<$  à 2,5N
- Polynucléaires neutrophiles  $\geq$  1 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine  $\geq$  10 g/dL, plaquettes  $\geq$  150000/mm<sup>3</sup>
- Antigène HBs négatif et sérologie VHC négative (ou PCR VHC négative si sérologie positive)
- Acceptant d'être contacté personnellement, si possible par téléphone (appel, SMS) ou par e-mail
- Acceptant les contraintes imposées par l'essai (visites tous les 2 mois)
- Affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de Sécurité Sociale).
- Signature du consentement éclairé.

**Critères de non inclusion :**

- Sujet en relation stable et exclusive avec une personne
- Utilisation systématique du préservatif lors des rapports sexuels
- Déplacement prévu à l'étranger de plus de 3 mois consécutifs ou déménagement prévu dans une ville où l'essai n'est pas mis en place.
- Présence d'une glycosurie ou protéinurie significative  $>$  1+ sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Présence d'une hématurie ou leucocyturie significative  $>$  2+ sur bandelette urinaire, en l'absence d'infection.
- Antécédents de maladie rénale chronique, d'ostéoporose, d'ostéopénie
- Antécédent de fracture osseuse pathologique non liée à un traumatisme

- Traitement par l'Interféron, Interleukine, ou antirétroviraux
- Traitement qui pourrait inhiber ou entrer en compétition avec l'élimination par sécrétion tubulaire des antirétroviraux (si fonction rénale non satisfaisante)
- Traitement en cours d'investigation
- Toxicomanie intraveineuse
- Sujet recevant ou allant recevoir un traitement potentiellement néphrotoxique (anti-inflammatoire par voie systémique, au long cours)
- Maladie gastro-intestinale (ou nausées ou vomissements chroniques) gênant l'absorption des traitements
- Antigène HBs positif
- Sérologie VHC positive avec PCR HCV positive
- Maladie mettant en danger le pronostic vital (lymphome) ou autre maladie grave (cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, diabète instable) qui nécessiterait un traitement qui pourrait gêner l'adhérence au traitement
- Sujet potentiellement non compliant
- Sujet sous curatelle ou tutelle

---

## Intervention

### Traitements de l'essai :

- 2 comprimés de Truvada<sup>®</sup> (ou de placebo pendant la phase en double aveugle) dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> (ou de placebo pendant la phase en double aveugle) toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés), avec si possible un repas ou une collation, pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada<sup>®</sup> (ou de placebo pendant la phase en double aveugle), environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

A titre d'exemple, pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé) le samedi soir et le dimanche soir, et un dernier comprimé le lundi soir.

Les comprimés seront pris toutes les 24 heures, avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu.

## Counseling

Les sujets des 2 groupes bénéficieront d'un counseling selon le modèle RESPECT (41) à la visite de J0 et à chaque visite en cours d'essai. Ce programme d'accompagnement (counseling) comprendra la distribution gratuite de préservatifs et de gels. En outre, un counseling approfondi sera régulièrement proposé à tous les participants de l'essai qui le souhaitent.

---

## Suivi et Evaluations

Les sujets seront vus un mois après la visite d'inclusion de l'essai puis 1 mois plus tard et tous les 2 mois pour une visite médicale avec évaluation de la tolérance du traitement, dépistage des IST, et counseling, jusqu'au terme de l'essai.

**Régulièrement au cours de l'essai et de façon aléatoire en dehors des visites programmées, dans l'intervalle entre 15 jours après une visite protocolée et 15 jours avant la visite suivante, un contact sera établi avec chacun des sujets de l'essai par téléphone (appel, SMS) ou par e-**

mail afin de favoriser leur maintien dans le protocole, s'assurer de la compréhension de l'essai, vérifier la tolérance du traitement et son approvisionnement, rechercher des signes éventuels de primo-infection par le VIH, rappeler la date, le lieu et l'heure du prochain rendez-vous, et également pour s'assurer de la bonne observance du traitement par rapport aux rapports sexuels et inciter le volontaire à compléter sur le site web de l'essai le module « Observance » du questionnaire comportemental.

### **Phase en ouvert**

L'analyse par bras des données de la phase en double aveugle ayant démontrée un bénéfice de l'intervention thérapeutique, une nouvelle phase de roll-over en ouvert est proposée aux participants avec mise à disposition de Truvada® pendant une période d'un an au minimum. Cette étude en ouvert permettra d'évaluer l'incidence de l'infection par le VIH, la tolérance du traitement, l'observance au traitement, et les modifications éventuelles des comportements sexuels suite au passage « en ouvert ».

Lors du passage à la « phase en ouvert » à partir du 4 novembre 2014, une visite supplémentaire est proposée aux participants n'ayant pas de visite prévue dans l'étude prochainement. Cette visite supplémentaire a pour objectif de mettre à disposition le plus rapidement possible le Truvada® pour tous les participants qui souhaitent en bénéficier. Une sérologie VIH et une plasmathèque sont réalisées lors de cette visite.

En cas de délai supérieur à 4 semaines entre la première visite de passage en ouvert avec dispensation de Truvada® et la visite suivante (selon le calendrier initial), un rendez-vous sera donné aux participants afin de contrôler leur fonction rénale (créatinine plasmatique + clairance de la créatinine) 2 à 4 semaines après cette première dispensation.

---

### **Echéancier de l'essai :**

#### **1) PHASE EN DOUBLE AVEUGLE**

- Phase initiale (phase pilote) : de fin janvier 2012 à juillet 2014

Nombre prévu d'inclusions dans la phase initiale : 300 participants

- Phase d'extension

L'essai est passé en phase d'extension en juillet 2014. *Durée prévue de suivi par participant devait être au minimum d'un an et le suivi devait continuer jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint.*

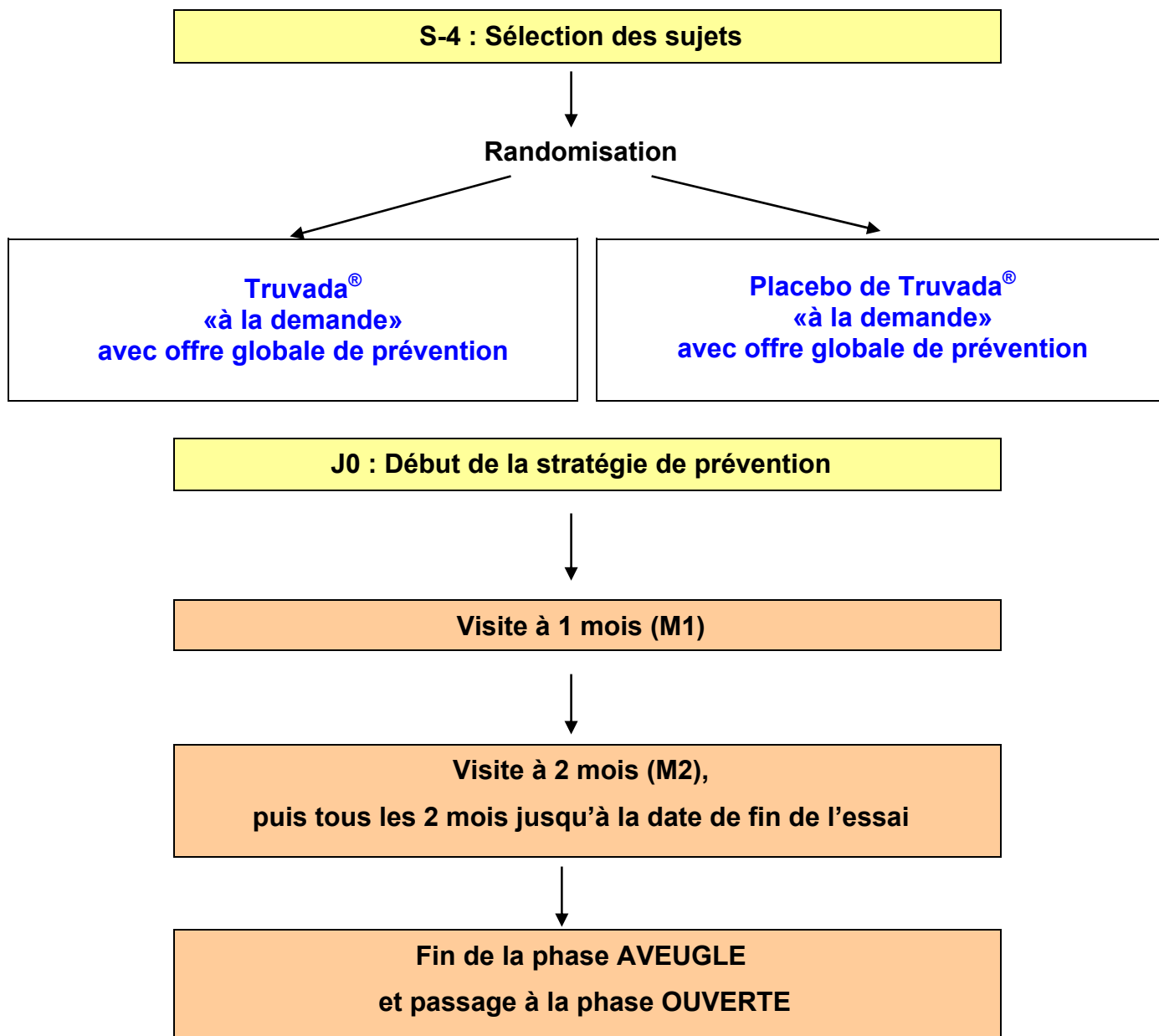
**Cette phase a été interrompue suite à un fait nouveau de sécurité et l'essai est passé à la phase en ouvert :**

#### **2) PHASE EN OUVERT**

L'essai est passé en phase ouverte le 4 novembre 2014 (première dispensation de Truvada®). La durée prévue de la phase en ouvert pour les participants est de 1 an minimum.

**Date de fin prévisionnelle de l'essai : 1<sup>er</sup> semestre 2016**

## 2 Schéma de l'essai



La suite des éléments décrits dans ce document ne concerne que la phase aveugle de l'essai.



## 3 Objectifs

### 3.1. Objectif principal

Evaluer une stratégie de prévention de l'infection par le VIH comprenant un traitement antirétroviral pré-exposition « à la demande » versus placebo au sein de la communauté des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes exposée au risque d'infection par le VIH.

### 3.2. Objectifs secondaires

- Evaluer l'évolution des comportements sexuels et les éventuels comportements à risque en cours de participation à l'essai.
- Etudier l'incidence du VIH selon les comportements sexuels.
- Etudier les facteurs associés aux modifications de comportements à risque pendant l'essai.
- Evaluer les comportements sexuels et l'incidence du VIH selon que les participants pensent recevoir le produit actif ou son placebo.
- Evaluer l'évolution des comportements sexuels et le risque de contamination par le VIH au cours de l'essai selon que les participants reçoivent ou non un counseling approfondi.
- Evaluer l'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- Evaluer la tolérance du traitement, avec en particulier :
  - . L'incidence des événements indésirables cliniques et biologiques.
  - . L'évaluation de la toxicité rénale
- Evaluer l'observance du traitement, à l'aide de plusieurs méthodes :
  - . Les auto-questionnaires,
  - . Le décompte des unités de traitement,
  - . Les dosages d'antirétroviraux dans le plasma et les cheveux (38,39),
- Evaluer l'effet prophylactique du traitement sur la contamination par le VHB
- Evaluer l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles
  - . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV
- Evaluer les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés
  - . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
  - . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
  - . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

### 3.3. Objectifs des études ancillaires

- Etudier la **pharmacocinétique du FTC et TDF au niveau plasmatique, salivaire et rectal (étude ancillaire proposée avant la randomisation – 14 volontaires)**.  
Cette étude vise à mesurer les concentrations de TDF et FTC dans les biopsies rectales à différents temps après la prise d'un comprimé de Truvada<sup>®</sup>, à les comparer aux taux plasmatiques et salivaires.
  - Etudier l'**infectivité des cellules rectales ex vivo par le VIH**.
  - Etudier la **cytologie anale** chez 200 participants et étudier la relation avec l'infection HPV.
  - Etudier les **concentrations des antirétroviraux dans le sang, les cheveux des participants infectés par le VIH** (à la visite la plus proche de l'infection par le VIH) et les comparer aux concentrations de sujets témoins appariés dans le cadre d'une étude cas-témoin.
  - Estimer les **coûts et le cas échéant le rapport coût-efficacité** des différentes stratégies de prévention étudiées.
  - Explorer par une étude qualitative, les **motivations, les difficultés, les comportements et les attentes des participants de l'essai** (étude portant sur 30 sujets nécessitant le recrutement d'au moins 60 participants).
  - Etudier les **variants minoritaires de la résistance aux NRTIs chez les sujets infectés par le VIH**.
  - Evaluer le **rôle de marqueurs génétiques sur le risque d'infection par le VIH** (type HLA, polymorphisme CD4, CCR5) **et sur les interférences avec le métabolisme des antirétroviraux**.
- 3) Identifier **des signatures génomiques associées à la protection de l'infection par le VIH-1** par l'analyse du transcriptome chez les sujets exposés non infectés et infectés.

## 4 Plan experimental

### *Méthodologie*

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, randomisé, en double insu, comparatif versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique « à la demande », chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes à haut risque d'infection par le VIH.

L'essai a porté sur 2 groupes parallèles recevant « à la demande »

- soit un traitement de Truvada<sup>®</sup>
- soit un traitement de placebo de Truvada<sup>®</sup>

associé à une offre globale de prévention (accompagnement individuel, counseling, dépistage du

VIH et des IST, préservatifs, vaccins VHA et VHB, traitement post-exposition de l'infection par le VIH)

La posologie du Truvada® ou du placebo de Truvada® est la suivante:

- 2 comprimés de Truvada® ou de placebo dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel avec un repas ou une collation si possible (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant ce rapport)
- puis 1 comprimé de Truvada® ou de placebo toutes les 24 heures (à partir de la prise des deux premiers comprimés), avec si possible un repas ou une collation, pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel,
- enfin, une dernière prise d'1 comprimé de Truvada® ou de placebo, environ 24 heures plus tard, avec un repas ou une collation si possible.

### Mise en œuvre de l'essai

Pour des raisons pragmatiques et budgétaires, la phase aveugle de l'essai s'est déroulée en **2 phases** afin de s'assurer de la faisabilité générale de l'essai :

- une première phase qui s'est déroulée de fin janvier 2012 à juillet 2014 et dans laquelle 300 volontaires séronégatifs pour le VIH ont été inclus l'essai. Cette phase a permis de s'assurer de la possibilité du recrutement en France et au Canada dans le contexte des PrEP, et de valider les outils mis en place dans l'essai pour l'inclusion et le suivi des volontaires.
- puis en juillet 2014 a débuté la deuxième phase (phase d'extension) au cours de laquelle il était prévu d'inclure 1600 volontaires supplémentaires pour atteindre les 1900 sujets nécessaires.

La durée prévue de suivi par participant devait être au minimum d'un an et le suivi devait continuer jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint.

Durée de participation par volontaire: la durée de participation des sujets sera variable. Le suivi dans l'essai débutera 4 semaines avant l'inclusion par la visite de pré-inclusion, et le suivi sous traitement continuera jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaire pour analyser l'essai soit atteint, sans toutefois excéder 4 ans. Selon les hypothèses d'incidence de l'infection VIH retenues dans l'essai, la durée de suivi des volontaires pourrait être comprise entre 1 et 3 ans dans la phase définitive.

Durée totale de l'essai (phase initiale et phase définitive): 4 ans

**Cette phase en aveugle a été interrompue suite à un fait nouveau de sécurité et est passé à la phase en ouvert le 4 novembre 2014 (première dispensation de Truvada® en ouvert).**

## 5 Critère de jugement

### 5.1 Critère d'évaluation principal

Le critère principal de jugement est la contamination par le VIH -1 ou 2, définie par la première preuve diagnostique de l'infection : positivité de la sérologie VIH (en utilisant les tests combinés de dernière génération VIH-1 +2) ou positivité de la PCR ARN-VIH-1 dans le plasma.

## 5.2 Critères d'évaluation secondaires

### 5.2.1 Critères socio-comportementaux

- 1) Le nombre et le type de partenaires sexuels
- 2) Le nombre et le type de rapports sexuels
- 3) L'utilisation du préservatif lors des différentes pratiques sexuelles au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois)
- 4) Le nombre de pénétrations anales non protégées au cours des 12 derniers mois.
- 5) Le recours aux pratiques de réduction des risques au cours du dernier rapport (évalué tous les 2 mois): retrait avant éjaculation, positionnement stratégique, séro-choix, choix d'un partenaire circoncis (IST), recours au traitement antirétroviral d'un partenaire, recours au traitement post-exposition.
- 6) Les consommations de substances psychoactives (alcool, drogues et médicaments détournés) lors du dernier rapport sexuel (évalués tous les 2 mois) et au cours des 12 derniers mois.
- 7) L'acceptation de l'homosexualité par l'entourage et l'expérience de violences physiques ou verbales vis-à-vis de l'homosexualité.
- 8) La description des lieux et moyens de rencontres sexuelles et sociales
- 9) L'appropriation du schéma de traitement de l'essai par le participant, son ressenti lié à la participation à l'essai (niveaux de stress et de satisfaction, perception d'être sous traitement ou sous placebo).
- 10) La participation aux entretiens de counseling approfondi, aux focus groups.

### 5.2.2 Critères de tolérance du traitement

- . La fréquence et description des événements indésirables cliniques et biologiques
- . L'évaluation de la toxicité rénale

### 5.2.3 Critères d'observance du traitement de l'essai

#### 5.2.3.1 Critères recueillis dans les auto-questionnaires socio-comportementaux

- Description du nombre et des horaires de prise de traitement au cours de la semaine précédant la dernière prise (recueillis avant ou pendant les visites du protocole et suite aux contacts aléatoires par les accompagnateurs)
- Recours au traitement lors du dernier rapport sexuel (recueillis avant ou pendant les visites du protocole)

#### 5.2.3.2 Critères recueillis lors des visites du protocole

- Décompte des unités de traitement rapportées par le participant

#### 5.2.3.3 Critères pharmacologiques

- Dosages des antirétroviraux dans les cheveux tous les 4 mois et dans le plasma.

#### 5.2.4 *L'incidence de l'hépatite B*

#### 5.2.5 *L'incidence des autres infections sexuellement transmissibles*

- . Hépatites A et C, syphilis, infections à chlamydiae, gonococcies, herpès, HPV

#### 5.2.6 *Les caractéristiques de l'infection par le VIH chez les sujets infectés*

- . Fréquence de la résistance du VIH aux antirétroviraux
- . Niveau de charge virale plasmatique et cellulaire et de lymphocytes CD4 au moment de la découverte de l'infection, six mois et douze mois plus tard.
- . Survenue d'événements cliniques liés au VIH.

## 6 Nombre de sujets

### 6.1 *Nombre de sujets (phase en double aveugle)*

L'essai est construit comme un essai d'efficacité « classique » avec un test d'une hypothèse nulle d'une efficacité de 0%. Si la différence est significative, on conclut à l'efficacité de la prévention quelle que soit la taille réelle de l'effet. La réduction du risque est estimée par l'intervalle de confiance du risque relatif obtenu dans le test du log-rank de la comparaison des incidences entre les 2 groupes.

Nous avons donc choisi une démarche différente de celle de l'essai iPrEx où l'objectif était de démontrer une efficacité non pas « quelconque » (>0%) mais d'au moins 30%. Il nous a en effet semblé que nous étions encore au stade de démonstration de l'efficacité du concept de la **PrEP à la demande**, et que la preuve d'un bénéfice quel qu'il soit serait intéressant. Si la stratégie s'avérait efficace sur le plan statistique mais insuffisante pour une généralisation de son utilisation en dehors de l'essai, d'autres études devraient être conduites pour améliorer la stratégie de PrEP intermittente proposée.

Le nombre de sujets est calculé dans un schéma en 2 groupes parallèles, Truvada<sup>®</sup> versus placebo, comparant par un test du log-rank les délais de survenue des contaminations dans ces 2 groupes. En faisant l'hypothèse d'un taux de contamination de 3 % par an dans le groupe témoin et d'une réduction de 50 % de ce risque dans le groupe avec intervention (soit un taux de 1,5 % par an), et en estimant à 15% par an la proportion des participants dont le suivi sera interrompu (et censuré dans l'analyse) pour des raisons autres qu'une contamination (arrêt de participation, perdus de vue, etc...), il faut, pour démontrer avec une puissance de 80 % l'efficacité de l'intervention, inclure 951 sujets par groupe suivis pendant 12 à 36 mois selon la date de leur recrutement censé s'étaler sur 24 mois au total. Le nombre d'événements « nécessaires » est de 64 au total. Il était prévu d'inclure 1902 participants au total (nQuery Advisor - version 6.0).

Le risque de perdus de vue devait être attentivement surveillé et analysé lors de la phase initiale de l'essai et les solutions envisageables pour le réduire proposées.

L'estimation de 15% par an se base notamment sur le taux de suivi à 20 mois de 1 283 personnes participant à une étude de cohorte d'homosexuels masculins qui était de 77 % avec une incidence de l'infection VIH de 5.5 pour 100 années- personnes (31).

## 6.2 Analyse intermédiaire

### Paragraphe ajouté à la version du protocole n°7.0 du 13/01/2014 relative à l'amendement 8.

La version initiale du protocole de l'essai ne prévoyait pas d'analyse intermédiaire. Il n'était en effet pas possible au moment de sa rédaction, sans données préalables sur l'incidence des contaminations ni de l'exposition au traitement de l'essai, de juger de la pertinence d'une analyse intermédiaire pré-définie de l'essai et du moment optimal de sa programmation.

La phase initiale de l'essai nous indique qu'il s'agit bien d'une population à haut risque d'IST qui participe à l'essai, que ce risque ne paraît pas décroître avec le temps de participation et que le taux d'exposition au traitement de l'essai est élevé. L'hypothèse d'une efficacité de plus de 50% de la prophylaxie pré-exposition doit ainsi être envisagée et testée à un stade de l'accumulation des données où la probabilité de conclure est élevée. Une analyse intermédiaire unique est donc programmée lorsque sera atteinte la moitié des événements requis pour l'analyse finale, soit  $n = 32$  contaminations par le VIH. Cette unique analyse intermédiaire utilisera la règle de SJ Pocock qui répartit également le risque sur l'analyse intermédiaire et l'analyse finale ( $p=0.0294$  pour chacune des analyses pour un risque global de 5%). Dans ces conditions, l'analyse intermédiaire devrait permettre de détecter, avec une puissance d'environ 70%, une réduction de l'incidence de l'infection par le VIH de 3 pour 100 années-patients (bras placebo) à 1 pour 100 années-patients (bras Truvada), c'est à dire de 67%. Avec ces nouvelles hypothèses, l'analyse intermédiaire pourrait avoir lieu lorsqu'un total de 1600 années-patients sera atteint. Cet objectif pourrait être atteint avec un total de 900 participants inclus et un suivi moyen de 2 ans, en prenant en compte les arrêts prématurés.

## 7 Gestion des données de l'essai

Le promoteur, l'**Inserm - ANRS**, mandate le Centre de Méthodologie et de Gestion, le Service Commun n°10 (SC10 - US019) de l'Inserm (directrice : Laurence Meyer) pour la gestion de l'essai.

L'équipe projet du SC10-US19 chargée de l'essai, réalise la mise en place de l'essai, le monitoring des données de l'essai selon un plan de monitoring pré-établi, la constitution et la gestion de la base de données et l'analyse statistique des données issues du CRF électronique.

L'unité Inserm 912 – ORS PACA est chargée de la mise en place et de l'analyse des données socio-comportementales : auto-questionnaires (questionnaires auto-administrés sur ordinateur avant chaque visite) comportant 6 modules « socio-démographique », « Vie sociale », « Consommations », module « Sexualité », « Observance », « IPERGAY »

## 8 CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS DANS L'ESSAI ANRS IPERGAY

VISITES <sup>1</sup>	Pré-inclusion S-4		J0	M1	M2	Visites tous les 2 mois M4, 6, 8... <sup>2</sup>	Visites annuelles M12, 24, 36	Visite si infection VIH
Consentement	X	Randomisation						
Critères d'admissibilité	X							
Questionnaire comportemental détaillé			X				X	
Questionnaire comportemental bref					X	X		
Événements médicaux, thérapeutiques	X		X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X		X	X	X	X	X	X
Counseling et préservatifs	X		X	X	X	X	X	X
Observance (Questionnaire, décompte comprimés)				X	X	X	X	
Prélèvement dosage capillaire (tous les 4 mois) <sup>2</sup>						X <sup>2</sup>	X	X
Dispensation traitement			X	X	X	X	X	
NFS, plaquettes	X		X				X	
Créatinine, ALAT	X		X	X	X	X	X	
Bandelette urinaire (prot, glyco, sg, leuco)	X				X	X	X	
Dépistage et Traitement des IST	X		X	X	X	X	X	X
Sérologie VHB (Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc), Sérologie VHC (+PCR VHC si sérologie positive)	X						X <sup>3</sup>	
Sérologie VHA			X					
Sérologie syphilis (tous les 6 mois) <sup>2</sup>			X			X <sup>2</sup>	X	
Sérologie VIH	X		X	X	X	X	X	X
ARN-VIH plasmatique <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>		X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>4</sup>	X
Génotype								X
Lymphocytes T CD4							X	
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)		X	X	X	X	X	X	
Plamathèque (1 tube EDTA de 7 mL)		X	X	X	X	X	X	
Sang total (étude marqueurs génétiques - charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)		X					X	
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)		X					X	
Etude socio-comportementale (recrutement de 60 sujets)		X		X		X		
Etude pharmacocinétique (14 sujets) <sup>5</sup>	X <sup>5</sup>							
Volumes sanguins (mL)	18		45	22	22	22 / 27 <sup>2</sup>	37	44

---

<sup>1</sup>La durée de participation à l'essai est variable (au maximum 4 ans), le suivi sera poursuivi selon le même calendrier jusqu'à la fin de l'essai

<sup>2</sup> Les prélèvements capillaires (au moins 2 cm) sont effectués à M4, M8, M12, M16, M20, M24, M28, M32, M36 – La sérologie syphilis est faite à M6, M12, M18, M24, M30, M36.

<sup>3</sup> Sérologie VHB pour les sujets avec absence d'Ac antiHBs à S-4. Si sujet vacciné contre VHB en cours d'essai, faire un contrôle avec dosage des Ac antiHBs

<sup>4</sup> a) Si doute concernant une primo-infection b) En cas d'infection VIH confirmée par sérologie, une mesure de l'ARN-VIH plasmatique est réalisée sur le même prélèvement que celui de la sérologie et le prélèvement de la visite précédente.

<sup>5</sup> Prélèvement supplémentaire de 21 mL de sang sur tube EDTA. L'étude est réalisée après la pré-inclusion et avant la randomisation.



## 9 CALENDRIER DES SUIVIS DES PARTICIPANTS INFECTES PAR LE VIH

VISITES	Visite lors de la découverte de la séropositivité <sup>1</sup> : V1	V2 : 6 mois après V1	V3 : 12 mois après V1	Visites tous les 6 mois après V3, ..... <sup>3</sup>
Evénements médicaux, traitements pris	X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X
Counseling et préservatifs	X	X	X	X
Récupération des flacons, décompte comprimés	X			
Prélèvement dosage capillaire (au moins 2 cm)	X <sup>2</sup>			
Créatinine, ALAT		X	X	X
Dépistage et traitement des IST	X	X	X	X
Sérologie syphilis		X	X	X
Sérologie VIH	X			
ARN-VIH plasmatique	X	X	X	X
Génotype	X			
Lymphocytes T CD4	X	X	X	X
Sérothèque (1 tube sec de 7 mL)	X	X	X	X
Plasmathèque (1 tube EDTA de 7 mL)	X	X	X	X
Sang total (charge virale VIH cellulaire) (1 tube EDTA de 7 mL)	X	X	X	
Sang total (transcriptome) (3 mL sur tube tempus)	X			
Volumes sanguins (mL)	41	38	38	31

## **B. PLAN D'ANALYSE**

### **1 Populations d'analyse**

L'analyse principale s'effectuera en **intention de traiter modifiée**, elle portera sur toutes les données disponibles de l'ensemble des participants randomisés, on exclura notamment les participants étant dans les situations suivantes :

- . preuve de diagnostic d'infection par le VIH à la pré-inclusion (S-4) ou à l'inclusion (J0).
- . retrait de consentement du sujet à J0 (ou entre la randomisation et J0)
- . sujet pour lequel aucun flacon de traitement de l'essai n'aurait été dispensé
- . toute condition qui contre-indique formellement le traitement à l'essai
- . toute situation où la recherche (question de l'essai) ne s'applique absolument pas

On vérifiera que les résultats de l'analyse en intention de traiter (incluant l'ensemble des participants randomisés) ne sont pas différents à ceux de l'analyse en intention de traiter modifiée, sur le critère de jugement principal de l'essai.

### **2 Méthodes statistiques**

Les analyses sont effectuées à l'aide du logiciel SAS® version 9.3 et du logiciel STATA® version 13.1. L'analyse sera présentée globalement et par groupe de traitement.

On utilisera des tests bilatéraux au seuil global de risque de première espèce de 5% dans toutes les analyses.

L'analyse du critère de jugement principal, se fera sans imputation sur les données manquantes.

Les probabilités cumulées de survenue de contamination VIH seront estimées par la méthode Kaplan-Meier dans chaque groupe de traitement et leur comparaison sera réalisée à l'aide du test du Log-rank.

Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile, minimum et maximum. Les comparaisons des deux groupes de traitement seront réalisées à l'aide de test paramétrique (test t de Student) ou non paramétrique (test de Wilcoxon) si l'hypothèse de normalité n'est pas vérifiée.

Pour les variables qualitatives, le nombre et le pourcentage par classe ou modalité seront donnés. La comparaison de pourcentages des deux groupes de traitement sera réalisée par un test du chi-2 ou par un test exact de Fisher si au moins un des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance est inférieur à 5.

Afin de mieux visualiser les résultats et de faciliter l'interprétation, une représentation graphique (diagramme, courbe, histogramme...) des résultats sera réalisée, si elle s'avère utile.

L'analyse de facteurs prédictifs de l'infection par le VIH sera réalisée à l'aide de modèle univarié et multivarié si le nombre d'évènement nécessaire est suffisant.

Les analyses de données répétées au cours du temps seront réalisées à l'aide de modèles mixtes (on considèrera le facteur sujet comme un effet aléatoire et le facteur temps comme effet fixe).

## 3 Plan

### 3.1 Rythme et nombre de randomisations/ inclusions

- Disposition des sujets de l'essai (flow chart) :

Globalement :

- . nombre de sujets pré-inclus (visite de suivi W-4)
- . nombre de sujets pré-inclus et non randomisés et description des raisons de non randomisation : infections VIH, retrait de consentement, perdus de vue, autres

Par groupe de traitement :

- . nombre de sujets randomisés
- . nombre de sujets randomisés et non inclus dans l'analyse en intention de traiter modifiée (ITTm) et description des raisons de non inclusion dans l'analyse en ITTm : infections VIH, retrait de consentement, perdus de vue, autres
- . nombre de participants inclus dans l'analyse en ITTm
- . nombre d'arrêts de participation au cours du suivi et raisons d'arrêt de participation
- . nombre de participants suivis à la fin de l'essai

- selon le site clinique de recrutement : histogramme du nombre de sujets randomisés, le nombre de sujets randomisés inclus dans l'analyse en ITTm

- courbes cumulée des participants en fonction du moment d'entrée dans l'essai

- 1) des sujets randomisés
- 2) des sujets inclus dans l'analyse en ITTm

### 3.2 Dérogations / non respect des critères d'éligibilité

- nombre et raisons des dérogations
- non respect des critères d'admissibilité, raisons de non respect (violations mineures et majeures)

### 3.3 Caractéristiques à la baseline

Caractéristiques des participants décrites à la baseline (pour l'analyse en ITT, la baseline = données de W-4, pour l'analyse en ITT modifiée, la baseline = données de J0):

- age
- sexe
- sexualité
- origine ethnique
- statut sérologique pour les hépatites
- infection Sexuellement Transmissibles (IST) en cours (chlamydiae, gonorrhoea, syphilis, hépatite C)
- circoncision

On vérifiera l'équilibre de la randomisation.

### **3.4 Vaccinations contre l'hépatite A et l'hépatite B**

#### **1) Vaccination Hépatite A**

- nombre de participants vaccinés ou vaccination en cours à la visite de J0
- nombre de participants ayant débuté la vaccination Hépatite A après J0
- nombre de participants ayant eu les 2 injections du vaccin Hépatite A après J0

#### **2) Vaccination Hépatite B**

- nombre de participants vaccinés ou vaccination en cours à la visite de pré-inclusion
- nombre de participants ayant débuté la vaccination Hépatite B après J0
- nombre de participants ayant eu les 3 injections du vaccin Hépatite B après J0

### **3.5 Suivi**

- le nombre de visites théoriques, le nombre de visites réellement effectuées selon les visites de suivis.
- pourcentage de visites effectuées / nombre de visites théoriques sur l'ensemble du suivi par bras de traitement
- la durée de suivi : médiane (écart interquartile), moyenne (écart-type), minimum, maximum
- le nombre total de personnes-années de suivi depuis la randomisation
- le nombre total de personnes-années de suivi depuis J0

### **3.6 Arrêts de participation**

- le nombre et raisons d'arrêt de participation à l'essai
- description des arrêts de participation à l'essai pour effet secondaire
- incidence des arrêts de participation à l'essai

### **3.7 Traitements de l'essai (FTC/TDF ou placebo)**

- nombre de participants n'ayant jamais commencé la PrEP, raisons
- nombre de participants ayant commencé la PrEP
- nombre, raisons des arrêts transitoires et définitifs de la PrEP
- nombre des arrêts de la PrEP pour effet secondaire, description

### **3.8 Traitements Post Exposition (TPE)**

- nombre et pourcentage de participants ayant reçu un TPE avant ou en cours J0
- nombre et pourcentage de participants ayant reçu un TPE après J0 - nombre de TPE après J0
- la nature et durée des TPE après J0

### **3.9 Critère principal**

Le critère principal de jugement est la contamination par le VIH-1 ou 2.

Le délai de survenue de la séroconversion par le VIH est défini par délai entre la date de la visite de J0 et la date de la première preuve diagnostique de l'infection par le VIH-1 ou 2 (positivité des tests combinés de dernière génération VIH-1 +2 ou positivité de la PCR ARN-VIH-1 dans le plasma).

### 3.9.1 *Infections VIH : délai de survenue et incidence*

#### 1) Courbe de délai de survenue des séroconversion par le VIH

probabilités cumulées de séroconversion par le VIH estimées dans chaque groupe de traitement par la méthode Kaplan Meier et comparaison par un test du Log-rank (test bilatéral, risque alpha=0.05).

#### 2) Taux d'incidence de séroconversion VIH-1 ou 2.

- . Taux d'incidence de séroconversion VIH-1 ou 2 dans les 2 groupes de traitement
- . Calcul de la différence de risque de contamination VIH dans le groupe TFD/FTC par rapport au groupe placebo et intervalle de confiance à 95% de cette différence de risque
- . Calcul de la réduction relative du risque de contamination VIH dans le groupe TFD/FTC par rapport au groupe placebo et intervalle de confiance à 95% de cette réduction relative du risque

### 3.9.2 *Observance des sujets infectés par le VIH*

Pour les participants infectés dans le bras TRUVADA

- dosages plasmatique du TFC et du TFV lors les visites précédant l'infection VIH
- date de la dernière prise de PrEP précédant l'infection VIH
- nombre de comprimés «pris» lors de la visite précédant l'infection VIH estimé par la différence entre le nombre de comprimés dispensés et le nombre de comprimés rapportés

### 3.9.3 *Caractéristiques cliniques, immuno, virologiques des infections VIH*

Selon le protocole, chaque participant infecté par le VIH était suivi à trois visites : au moment de l'infection (V1), six mois (V2), et douze mois plus tard (V3).

On décrira pour ces participants infectés par le VIH

- . le nombre de participants ayant effectués les visites V1, V2, V3
- . toutes les mutations de résistance du VIH aux antirétroviraux : mutations au FTC, TVD, autres mutations à la visite V1
- . la charge virale plasmatique et cellulaire
- . les lymphocytes CD4
- . la survenue d'événements cliniques liés au VIH)
- . description des traitements VIH ))

### 3.9.4 *Facteurs prédictifs d'infection par le VIH*

On réalisera une analyse multivariée à la recherche de facteurs prédictifs d'infection par le VIH (le traitement de l'essai, nombre de partenaires dans les 4 semaines précédant la visite de J0, nombre de rapports sexuels dans les 8 semaines précédant la visite de J0, nombre d'IST avant l'infection VIH, le fait d'être circoncis...).

### 3.10 Critères secondaires

#### 3.10.1 Tolérance

##### 3.10.1.1 Tolérance générale

Les événements indésirables sont codés selon le **thésaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities version 15.0)** qui permet 5 niveaux hiérarchiques de description pour un événement donné :

- le "Lowest Level Terms" (LLT)
- le "Preferred Terms" (PT)
- le "High Level Terms" (HLT)
- le "High Level Group Terms" (HLGT)
- le "System Organ Classes" (SOC)

On ne décrira que les effets secondaires débutant après leur date de visite de J0 dans l'essai.

#### 1) Tous les AE

Tests de comparaison du pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable quelque soit le grade

- description des AE selon le grade maximal des AE (grade non évalué, Grade 1 = léger, Grade 2 = modéré, Grade 3 = sévère, Grade 4 = pronostic vital)
- description des AE selon le SOC
- description des AE selon le PT pour les SOC les plus fréquents : « Infections et infestations », « Gastro-intestinaux »

#### 2) AE de grade $\geq 3$

Tests de comparaison du pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4

- description des AE de grade 3 ou 4 selon le SOC

#### 3) AE de grade 4

- description des AE de grade 4 selon le LLT

#### 4) AE possiblement imputables au traitement de l'essai

Tests de comparaison du pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable possiblement imputable au traitement de l'essai

- description des AE possiblement imputables au traitement de l'essai selon le SOC
- description des AE possiblement imputables au traitement de l'essai selon le PT pour le SOC  
« Gastrointestinal disorders »

#### 5) AE ayant entraîné l'arrêt du traitement de l'essai

Tests de comparaison du pourcentage de sujets présentant au moins un événement indésirable ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement de l'essai selon le LLT

- description ayant entraîné l'arrêt transitoire du traitement de l'essai selon le LLT
- description ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement de l'essai selon le LLT

### 3.10.1.2 Tolérance biologique

Pour chacun des paramètres biologiques, on donnera le nombre d'événements, le nombre et pourcentage de sujets ayant présenté une anomalie biologique en fonction de l'intensité (Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables).

On comparera entre les 2 bras de traitement, le pourcentage de participants ayant présenté au moins un paramètre biologique, supérieur ou inférieur au « seuil » précisé ci-dessous.

#### 1) Paramètres plasmatiques

- Créatininémie :  $\geq 1,5$  x limite de la valeur normale supérieure
- Créatininémie :  $\geq$  grade 1
- ALAT :  $\geq 2,5$  x limite de la valeur normale supérieure
- ALAT :  $\geq$  grade 2

#### 2) Paramètres urinaires

- Clearance de la créatinine < 50/mL/min
- Clearance de la créatinine < 60/mL/min
- Protéinurie :  $\geq 2$  +
- Glycosurie :  $\geq 2$  +
- Hématurie :  $\geq 3+$
- Leucocyturie :  $\geq 3+$

### 3.10.1.3 Evénement indésirables graves (EIG)

On donnera le nombre d'événements, le nombre et pourcentage de sujets ayant présenté un EIG.

On comparera le pourcentage de participants ayant présenté au moins un EI entre les 2 bras de traitement.

Description de la nature des EIG

. selon le SOC

. selon le PT

### 3.10.2 Infections sexuellement transmissibles

Infections sexuellement transmissibles (IST) prise en compte : infections à chlamydiae, gonococcies, syphilis, hépatites A, hépatites B et hépatites C.

#### 1) IST en cours à la visite d'inclusion dans l'étude (date de visite de J0)

On donnera le nombre d'événements, le nombre et pourcentage de sujets ayant présenté une IST

On effectuera un test de comparaison du pourcentage de sujets entre les 2 groupes de traitement

- infection à chlamydia en cours à J0
- infection à gonocoque en cours à J0
- syphilis en cours à J0
- hépatite A en cours à J0
- hépatite B en cours à J0
- hépatite C en cours à J0
- une des 5 IST considérées en cours à J0

#### 2) IST ayant débuté après la visite d'inclusion dans l'étude (date de visite de J0).

On donnera le nombre d'événements, le nombre et pourcentage de sujets ayant présenté une IST au cours du suivi

On effectuera un test de comparaison du pourcentage de sujets entre les 2 groupes de traitement

- sujets ayant présenté au moins une infection à chlamydia
- sujets ayant présenté au moins une infection à gonocoque
- sujets ayant présenté au moins une syphilis
- sujets ayant présenté au moins une hépatite A
- sujets ayant présenté au moins une hépatite B
- sujets ayant présenté au moins une hépatite C
- sujets ayant présenté l'une des 6 IST considérées ci-dessus

Calcul du taux d'incidence des IST au cours du suivi

### 3.10.3 *Observance du traitement de l'essai*

Elle est évaluée par différentes méthodes :

- . Les données recueillies dans l'e-CRF lors de chaque visite :
  - décompte des unités de traitement rapportées par le participant lors des visites protocolées
  - question globale sur la prise du traitement de l'essai depuis la dernière visite
- . Les données pharmacologiques : dosages des antirétroviraux dans le plasma à chaque visite.

#### 1) décompte des unités de traitement rapportées par le participant lors des visites protocolées

- pourcentage de dispensation (complète/ partielle) par rapport au nombre de visites effectuées = nombre cumulé de dispensations / nombre total de visites effectuées
- nombre de flacons dispensés / nombre théorique de flacons à dispenser à chaque visite (*supprimer les visites correspondant à des prises de TPE*)
- nombre visites au cours desquelles au moins un flacon dispensé et aucun flacon rapporté
- nombre de comprimés «pris» estimé par la différence entre le nombre de comprimés dispensés et le nombre de comprimés rapportés :
  - . cumul du nombre de comprimés « pris » sur l'ensemble des suivis, calcul du nombre médian de comprimés pris par mois.
  - . nombre de comprimés « pris »/mois à chaque visite : en classes de nombre de comprimé (manquant, 0, ]0-4], ]4-11], ]11-18], ]18-25], ]25-30]
  - . graphique des données individuelles du nombre de comprimés « pris »/mois à chaque visite (classes du nombre de comprimés « pris » définies ci-dessus)

#### 2) Prise du traitement de l'essai depuis la dernière visite

Description de la prise du traitement de l'essai depuis la dernière visite (à partir des données issues de la question prise de traitement de la form ADH)

#### 3) Dosages des antirétroviraux dans les cheveux tous les 4 mois

Dosage des traitements de l'essai dans les cheveux des 2 Antirétroviraux TDF et FTC dans chaque les 2 bras de traitement (seuils de détectabilité/quantification dans l'essai TFV=0.002 ng/mg - FTC=0.002 ng/mg)

- nombre et pourcentage de participants avec traitement **détectable** par visite
- pour les participants ayant un dosage détectable : quantification de chaque drogue
- nombre et pourcentage de participants recevant un TPE parmi les participants ayant un dosage TFC ou TFV **détectable** à une des visites de suivi.

#### 3) Dosages plasmatiques des antirétroviraux à chaque visite.



Dosage plasmatique des traitements de l'essai a2 Antirétroviraux TDF et FTC dans chaque les 2 bras de traitement.

Calculs selon les seuils de détectabilité dans l'essai TFV=0.1 ng/mL - FTC=0.4 ng/mL

Calculs selon les seuils de quantification dans l'essai TFV=0.5 ng/mL - FTC=2 ng/mL

et selon les seuils de quantification utilisés dans d'autres essais de PrEP : TFV=10 ng/mL, 40 ng/mL  
FTC= 10 ng/mL, 40 ng/mL

- nombre et pourcentage de participants recevant un TPE parmi les participants ayant un dosage TFC ou TFV détectable à une des visites de suivi.

Les suivis correspondant à des prises de TPE ne seront pas pris en compte dans les analyses qui suivent

- nombre et pourcentage de participants avec traitement détectable à chaque visite

- pour les participants ayant un dosage détectable : quantification des traitements pour chaque drogue TFV et TFC et selon différents seuils de quantification

- délai entre la date de dernière prise de PrEP et date du dosage plasmatique :

. médiane (intervalle interquartile), moyenne (ecart –type)

. description selon les différentes catégories de délais entre la date de de dernière prise de PrEP et la date du dosage plasmatique : ≤48h ; >48h à ≤ 7 jours ; > 7 jours

- détectabilité selon les différentes catégories de délais définis ci-dessus

- pour les dosages quantifiables : quantification selon les différentes catégories de délais définis ci-dessus