

1 RESUME DE L'ESSAI (version en français)

Version n° 1.0 datée 03/05/2019

EudraCT N°: 2019-001961-34

Titre de l'essai	Essai randomisé de phase III, ouvert, comparant une stratégie de bithérapie d'analogues nucléosidiques précédée d'une phase d'induction avec une trithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase à une stratégie de bithérapie immédiate comportant dolutegravir plus lamivudine chez des personnes vivant avec le VIH, naïves de traitement antirétroviral, ayant une charge virale < à 50 000 copies/mL et des lymphocytes CD4 > 300/mm ³ .
Titre Court	ANRS 173 ALTAR (Allégement du Traitement AntiRétroviral)
Promoteur	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS)
Investigateur principal	Pr Christine Katlama <i>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France</i>
Co-investigateur	Dr Jade Ghosn <i>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France</i>
Pays participants	France, Espagne,
Objectifs	<p>Principal</p> <p>Démontrer à S48 la non-infériorité d'une bithérapie d'analogues nucléosidiques avec tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ou tenofovir alafenamide (TAF) et emtricitabine (FTC) ou lamivudine (3TC) précédée d'une phase d'induction en trithérapie avec TDF ou TAF plus FTC ou 3TC plus inhibiteur d'intégrase (INI), par rapport à une bithérapie immédiate (2-DR) comportant dolutegravir plus 3TC chez des participants infectés par le VIH, naïfs de traitement antirétroviral, ayant une charge virale > 50 000 copies/mL et des lymphocytes CD4 > 300/mm³.</p> <p>Secondaires</p> <p>Comparer, pendant les 96 semaines de l'essai, les 2 stratégies en terme de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de succès virologique (CVp < 50 copies/mL) selon l'approche FDA Snapshot • Taux d'échec virologique tel que défini dans le protocole • Evolution des paramètres immunologiques CD4, CD8 et ratio CD4/CD8 • Modification de l'ADN VIH dans le sang • Profil de résistance virale en cas d'échec virologique • Dosage des traitements (Cmin) à S20 et S48 et en cas d'échec virologique, blip ou arrêt prématuré de l'essai • Tolérance clinique, biologique et sécurité de la stratégie • Quantification ARN VIH dans le plasma sanguin et dans le

sperme à J0, S16 et S48 et dosage des antirétroviraux (Cmin) dans le sperme et le plasma sanguin à S16 et S48 (sous-étude)

- Evaluation du profil métabolique
- Evaluation de la fonction rénale
- Qualité de vie (auto-questionnaires)
- Observance (auto-questionnaires)

Méthodologie	<p>ANRS 173 ALTAR est un essai comparatif, randomisé, multicentrique, international, ouvert, de phase III évaluant la non-infériorité d'une stratégie allégée TRI-BI (trithérapie incluant 2 analogues nucléosidiques et un inhibiteur d'intégrase en phase d'induction pendant 16 semaines suivi d'une bithérapie avec TDF ou TAF / XTC*) dans sa capacité à induire une suppression de la réplication virale à S48 comparée à une stratégie BI immédiate (DTG/3TC) chez des participants infectés par le VIH naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale faible strictement inférieure à 50 000 copies/mL et des lymphocytes CD4 > 300/mm³.</p> <p>*XTC: FTC ou 3TC</p> <p>Borne de non-infériorité à -10%</p> <p>Randomisation (1:1) stratifiée selon le pays participant (Espagne, France)</p>
Nombre de participants prévus	360 participants (180 par bras)
Critères d'évaluation	<p>Critère principal</p> <p>Proportion de participants ayant une charge virale VIH < 50 copies/mL à S48 dans les 2 bras sous le traitement de l'essai (FDA snapshot approach)</p> <p>Critères secondaires</p> <p>Comparer les 2 stratégies à S48 et S96 en terme de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Efficacité</i> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de participants en succès virologique (ARN-VIH plasmatique < 50 copies/mL) à chaque point après S12 selon l'approche FDA Snapshot • Proportion de participants en échec virologique tel que défini dans le protocole • Proportion de participants ayant acquis des mutations de résistance après échec virologique • Facteurs associés à l'échec virologique ou au rebond virologique (charge virale >50 copies/mL après la semaine 12) si le nombre d'événements le permet • Concentrations plasmatiques d'antirétroviraux à S20, S48 et au moment d'un échec virologique, de blip ou arrêt prématuré de l'essai • Evolution des cellules lymphocytaires T CD4⁺ et T CD8⁺ et le rapport CD4/CD8 à tous les points de mesure par rapport à J0 • Evolution de l'ADN-VIH total dans les cellules sanguines de J0

à S48 et S96.

- Nombre de copies d'ARN VIH dans le liquide séminal et dans le plasma sanguin à J0, S16 and S48 et concentration résiduelle des traitements ARV (Cmin) dans le liquide séminal et dans le plasma sanguin à S16 et S48. (sous-étude 30 hommes).

➤ *Sécurité et tolérance*

- Incidence des événements indésirables cliniques et biologiques, des événements indésirables de grade 3 ou 4, des effets indésirables (tous grades), événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement de l'essai ou du suivi (tous grade), et des événements indésirables graves.
- Evolution des paramètres métaboliques (triglycérides, total cholestérol, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol and glycémie) de J0 à S48 et S96
- Evolution de la fonction rénale mesurée par le DFG estimé par la méthode MDRD de J0 à S96.
- Evolution de la qualité de vie évaluée par auto-questionnaire à J0n S16, S24, S48 et S96
- Proportion de participants avec une observance adéquate (>95%) à point d'évaluation évaluée par auto-questionnaire à S4, S12, S16, S24, S48, S72 et S96

Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion

- Infection VIH-1 documentée.
- Age \geq 18 ans
- Participant n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral à visée thérapeutique (prophylaxie acceptée)
- Charge virale plasmatique ARN VIH < 50.000 copies /mL au screening
- Virus sensible aux molécules de l'étude (INTI, INI) au screening
- Lymphocytes CD4⁺ > 300 cellules/mm³ au screening
- Absence d'infections opportunistes ou d'évènements classant SIDA
- eDFG > 60 mL /min (MDRD)
- ASAT and ALAT < 3N
- Test de grossesse urinaire négatif pour les femmes non ménopausées.
- Participant pouvant être joint par téléphone et/ou email afin d'être contacté en cas de charge virale devenue détectable
- Participant affilié à un régime d'assurance santé y compris l'AME (sous réserve de l'avis favorable du CPP)
- Participant ayant signé un consentement libre et éclairé

Critères de non inclusion

- Coinfection VIH -2
- Infection VHB (Antigène HBs positif)
- Toute comorbidité avec espérance de vie inférieure à 12 mois
- Toute condition / mode de vie (consommation alcool, drogues,..) jugée par l'investigateur comme susceptible d'interférer avec la conduite de l'essai, l'observance ou la tolérance et les

interactions avec les médicaments de l'essai.

- Femme enceinte ou allaitant
- Femme en âge de procréer sans contraception efficace (cf Annexe A8)
- Participant sous protection de justice
- Intolérance connue ou documentée au galactose/lactose, déficit connu ou documenté en lactase de Lapp ou malabsorption connue ou documentée du glucose/galactose
- Participation à un autre essai clinique évaluant un nouveau médicament

Intervention	<p>Le traitement antirétroviral (ART) sera attribué par tirage au sort centralisé (randomisation 1:1) selon l'une des deux stratégies suivantes:</p> <p>Stratégie TRI-BI :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ TRItérapie entre J0 et S16: trithérapie (3-DR) incluant 2 NRTI (TDF/TAF+XTC) et un inhibiteur d'intégrase (Stribild® <u>ou</u> Genvoya® ou Biktarvy®) <u>ou</u> TDF/XTC Gé + Tivicay® <u>ou</u> TDF/XTC Gé + Isentress® QD 1200 mg (<i>selon disponibilité</i>) pendant 16 semaines ➤ Bithérapie entre S16 et S96: si la CV est <500 copies/ml à S4 et <50 copies/mL à S12, poursuite en bithérapie (2-DR) avec TDF ou TAF / emtricitabine (TDF/XTC Gé <u>ou</u> Descovy®) à partir de S16 jusqu'à S96 (<i>Descovy® : sous réserve de sa mise sur le marché en France</i>) (XTC : FTC ou 3TC) <p>Stratégie Bithérapie Immédiate : Dolutegravir (DTG, Tivicay® 50 mg QD) plus lamivudine (3TC, 300 mg QD) entre J0 et S96.</p> <p>Les traitements antirétroviraux seront prescrits dans le cadre du soin courant.</p>
Etude Ancillaire	<p>Quantification de la charge virale dans le sperme et le sang à J0, S16, S48 et de la concentration des traitements Cmin dans le sperme et le sang à S16 et S48 : 30 hommes</p>
Echéancier du suivi des participants	<p>Les participants seront suivis pendant 96 semaines avec 13 visites : S-6/S-2, J0, S4, S12, S16, S20, S24, S36, S48, S60, S72, S84, S96</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Du screening (S-6/S-2) à S24 : avec visites cliniques/biologiques : S-6/S-2, J0, S4, S12, S24 avec visites virologiques : S16 et S20 ➤ De S24 à S96: toutes les 12 semaines avec visites clinique/biologiques : S48, S72 et S96 avec visites virologiques : S36, S60 et S84
Agenda Prévisionnel	<ul style="list-style-type: none"> - Durée inclusion: 24 mois - Durée de participation /participant: 24 mois (4 semaines screening, 96 semaines de l'essai) - Fin de l'essai : 6 mois après la dernière visite du dernier participant - Durée totale de l'essai : 4 à 5 ans - Début prévisionnel du début de l'essai : 1^{er} août 2019