

ANRS 170 QUATUOR

Essai multicentrique, en ouvert, randomisé en 2 groupes parallèles, évaluant la non-infériorité d'un traitement de maintenance à 4 jours consécutifs sur 7 versus la poursuite du traitement antirétroviral en continu, chez des patients en succès thérapeutique sous ARV : ANRS 170 QUATUOR

Promoteur	Inserm-ANRS
Début des inclusions	07 septembre 2017
Durée des inclusions	terminées (4 mois/18 mois prévus initialement)
Equipe de coordination	
Investigateurs coordonnateurs	Dr Pierre de Truchis, Département des Maladies Infectieuses, Hôpital Raymond Poincaré, Garches Dr Roland Landman, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat, Paris
Méthodologie et statistique Gestion et monitoring	Inserm U1136 Paris, Dominique Costagliola et Lambert Assoumou IMEA Paris, Roland Landman, Aïda Benalycherif, Karine Amat, Babacar Sylla
Objectifs	<p><u>Principal</u></p> <p>Evaluer la non-infériorité à 48 semaines de la stratégie de prise du traitement antirétroviral à 4 jours consécutifs sur 7 <i>versus</i> la stratégie de prise en continu 7 jours sur 7, chez des patients en succès virologique sous traitement antirétroviral (CV<50 copies/mL)</p> <p><u>Secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • le taux de succès thérapeutique à S96 • le taux de succès virologique à S48 et S96 • le délai de survenue des échecs virologiques • le taux de participants avec au moins un blip jusqu'à S48 et jusqu'à S96 • le taux de participants avec une charge virale avec signal détectable (PCR +) lorsque celle-ci n'est pas quantifiable (technique avec seuil de détection < 20 cp/mL) (Cobas/TaqmanHIV-1 Roche Diagnostics) entre S0 et S48 et entre S0 et S96 pour les patients inclus dans les centres utilisant ces techniques • la sélection de mutations de résistance au moment de l'échec virologique par la technique classique de Séquençage (Sanger) et par NGS (Nouvelles techniques de séquençage pour déterminer les variants minoritaires) • la fréquence des variants résistants minoritaires archivés dans l'ADN à S0 en fonction du risque d'échec virologique et de sélection de la résistance • en fonction des résultats obtenus sur le critère principal, notamment sur la charge virale plasmatique, il sera effectué en fin d'essai, sur un sous-groupe de 120 patients, soit 60 patients par bras, l'analyse du réservoir viral et de la réplication résiduelle en mesurant l'ADN total (à S0, S24, S48 et S96), l'évolution des séquences virales par l'étude phylogénétique, la virémie résiduelle mesurée par l'analyse de la charge virale ultra-sensible quantitative sur plasmathèque entre S0, S48 et S96. (sous-étude virologique) • l'analyse des facteurs prédictifs du rebond virologique (charge virale > 50 cp/mL) • la tolérance clinique et biologique • les lymphocytes T CD4, CD8 et du rapport CD4/CD8 entre S-4 et S48 puis entre S-4 et S96 • l'évolution des paramètres métaboliques entre S0 et S48 puis entre S0 et S96 • les paramètres sériques d'activation et d'inflammation sur les 120 patients de la sous-étude virologique (sCD14, sCD163, IP-10, CRPus, IL-6 et D-dimères, sTNFR1, sTNFR2) à S0, S24 et S48 • la charge virale dans le compartiment spermatique réalisée à S0, S24 et

- S48 (sous-étude séminale chez 120 participants ; 60 dans chaque bras).
- le dosage pharmacologique plasmatique du troisième agent antirétroviral (INI, IP, INNTI) à S0, S4, S12, S24, S36, S48, S60, S72, S84 et S96
- le dosage pharmacologique du ténofovir chez les patients sous TDF ou TAF à S0, S4, S12, S24, S36, S48, S60, S72, S84 et S96
- le dosage pharmacologique intracellulaire du troisième agent antirétroviral (INI, IP, INNTI) sur les 120 patients inclus dans la sous-étude virologique à S0, S24, et S48
- l'observance thérapeutique des participants (auto-questionnaire) à S0, S12, S24, S36, S48, S72 et S96
- la qualité de vie des participants (auto-questionnaire) à S-4, S0, S12, S48 et S96
- la satisfaction (auto-questionnaire) à S0, S12, S48 et S96
- les aspects pharmaco-économique de la stratégie

Méthodologie

Essai ouvert, multicentrique, prospectif, randomisé, en 2 groupes parallèles, évaluant la non-infériorité à 48 semaines, d'une stratégie de prise d'un traitement antirétroviral 4 jours consécutifs sur 7 jours versus 7 jours sur 7, chez des patients infectés par le VIH-1 ayant une charge virale indétectable depuis au moins 12 mois, sans modification du traitement depuis au moins 4 mois. La borne de non-infériorité choisie est de 5%.

La randomisation sera stratifiée selon la famille du troisième agent antirétroviral en cours au moment de la pré-inclusion (INI, IP, INNTI). Un minimum de 200 participants devra être sous anti-intégrase (INI) pour garantir une puissance suffisante pour évaluer l'efficacité de la stratégie dans cette population de patients. A partir de S48 (dès confirmation de la charge virale < 50 cp/mL), tous les patients dans le bras 7j/7 en succès virologique intégreront la stratégie de prise d'un traitement antirétroviral 4 jours consécutifs sur 7.

Durée

51 mois

Critères d'inclusion

- Infection VIH-1 (co infection VIH-1/VIH-2 possible)
- Age \geq 18 ans
- Traitement actuel non modifié depuis les 4 derniers mois (seul le changement de galénique est autorisé)
- Avoir une trithérapie antirétrovirale composée exclusivement de 2INTIs+IP ou 2INTIs+INNTI ou 2INTIs+INI. La liste des antirétroviraux acceptés est restrictive :
 1. pour les INTI : ténofovir (TDF ou TAF), emtricitabine, abacavir, lamivudine
 2. pour les IP/r : lopinavir/r, darunavir/r ou atazanavir/r
 3. pour les INNTI : efavirenz, rilpivirine ou etravirine
 4. pour les INI : dolutégravir, elvitégravir/cobicistat ou raltégravir
- Avoir un virus sensible aux traitements antirétroviraux en cours selon la dernière version de l'algorithme du groupe résistance AC11 de l'ANRS. La séquence des acides aminés correspondante sera demandée :
 1. Si un génotype est disponible dans l'historique du patient; le virus doit être sensible à toutes les molécules antirétrovirales en cours.
 2. Si aucun génotype ARN n'est disponible, un génotype sur ADN sera fait à la pré-inclusion et ne devra pas montrer de résistance au traitement en cours
- Avoir au moins 3 mesures disponibles de CV sur la dernière année (dont celle de la pré-inclusion) < 50 cp/mL. Un seul blip (< 200 cp/mL) est autorisé dans la dernière année.
- Lymphocytes CD4 > 250/mm³ à la pré-inclusion
- Clairance de la Créatinine > 60 mL/min (CKD-EPI)
- ASAT et ALAT < 3N
- Hémoglobine > 10 g/dL
- Plaquettes > 100 000/mm³
- Test de grossesse négatif pour la femme en âge de procréer et utilisation d'une contraception mécanique lors des rapports sexuels

- Affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Consentement éclairé signé

Critères de non-inclusion

- Infection par le VIH-2
- Hépatite virale B chronique active avec antigène HBs positif
- Hépatite virale C chronique active nécessitant une mise sous traitement spécifique au cours des 98 semaines à venir.
- Traitement par interféron, interleukine, ou toute autre immunothérapie, chimiothérapie en cours
- Infection opportuniste évolutive, ou traitement d'attaque pour infection opportuniste
- Toute condition (alcool, drogue, atteintes neurologiques, neuropsychiatriques...) susceptible de compromettre la tolérance du traitement et/ou l'observance du patient au traitement et son adhésion au protocole selon le jugement de l'investigateur
- Femme enceinte ou allaitante
- Incapacité majeure, sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle

Nombre de participants attendus
Pour information

640 (320 par bras)

Investigateurs coordonnateurs

Dr Pierre DE TRUCHIS

Département de Maladies infectieuses
 Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest
 Hôpital Raymond Poincaré - 104 Bd
 Raymond Poincaré - 92380 Garches
 Tel : 01 47 10 77 56
 Courriel : p.de-truchis@aphp.fr

Dr Roland Landman

Service maladies infectieuses et
 tropicales
 Hôpital Bichat – Claude Bernard
 46 rue Henri Huchard – 75018 Paris
 Tel : 01 40 25 63 54
 Fax : 01 40 25 63 56
 Courriel : landman.roland@gmail.com

Promoteur Inserm-ANRS

Chef de Projet

Ambre Gelley

Tel : 01 44 23 60 27
 Courriel : ambre.gelley@anrs.fr

Gestionnaire :

Guillaume Le Meut

Tel : 01 53 94 80 94
 Courriel : guillaume.lemeut@anrs.fr

Chargée de Pharmacovigilance

Séverine Gibowski

Tel : 01 53 94 60 08
 Courriel : severine.gibowski@anrs.fr

Centres de méthodologie (CMG)

Mme Dominique COSTAGLIOLA et

M. Lambert ASSOUMOU

Unité 1136 INSERM, Faculté de
 Médecine, Université Pierre et Marie
 Curie
 56 Bd Vincent Auriol, BP 335 – 75625
 Paris cedex 13
 Tel : 01 42 16 42 82
 Fax : 01 42 16 42 61

Courriel :

dominique.costagliola@upmc.fr
 klassoumou@ccde.chups.jussieu.fr

Dr Roland Landman, Mme Aïda BENALYCHERIF, Mme Karine AMAT et M. Babacar SYLLA

Institut de Médecine et Epidémiologie
 Appliquée (IMEA)
 Hôpital Bichat – Claude Bernard
 46 rue Henri Huchard – 75018 Paris
 Tel : 01 40 25 63 65/52/57
 Fax : 01 40 25 63 56

Courriel : landman.roland@gmail.com
 aida.benalycherif@gmail.com
 karine.amat@hotmail.fr
 syllababacar2000@yahoo.fr