VIH-11

L'association inhibiteur d'intégrase (INSTI) darunavir boosté en 1 dose journalière est non inférieure au traitement standard (SOC) chez les enfants virologiquement contrôlés - Résultats à 48 semaines de l'essai Penta-17 SMILE ANRS 152

Compagnucci A[1], Chan M[2], Saïdi Y[1], Cressey T[3], Bamford A[2], Riault Y[1], Coelho A[1], Nolan A[2], Chalermpantmetagul S[3], Amuge P[4], Musiime V[5], Violari A[6], Cotton M[7], Kekitiinwa A[4], Kaudha E[5], Groenewald M[7], Liberty A[6], Kanjanavanit S[8], Volokha A[9], Bologna R[10], Pavia Ruz N[11], Prieto Tato L[12], Paioni P[13], Marques L[14], Reliquet V[15], Elenga N[16], Cagnot C[17], Welch S[18], Faye A[19], Ford D[2], Giaquinto C[20], Gibb D[2], Babiker A[2], Ramos Amador JT[21], The SMILE-PENTA17-ANRS 152 Trial Group

[1]INSERM SC10-US19, Villejuif, France, [2]MRC Clinical Trials Unit at UCL, Londres, UK, [3]AMS-CMU/IRD (PHPT), Chiang Mai, Thaïlande, [4]Baylor College of Medicine Children's Foundation, Kampala, Ouganda, [5]Joint Clinical Research Centre, Lubowa, Kampala, Ouganda, [6]Perinatal HIV Research Unit, Johannesburg, Afrique du Sud, [7]Family Centre for Research with Ubuntu, Cape Town, Afrique du Sud, [8]Nakornping Hospital, Chiang Mai, Thaïlande, [9]Kiev City AIDS Center, Kiev, Ukraine, [10]Hospital Garrahan, Buenos Aires, Argentine, [11]UNAM, Clínica de Atención a Niños con VIH-HGM, Mexico City, Mexique, [12]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Espagne, [13]Kinderspital, Zurich, Suisse, [14]Centro Materno-Infantil do Norte, Porto, Portugal, [15]CHU Hôtel Dieu, Nantes, France, [16]CH de Cayenne Andrée Rosemon, Guyane, France, [17]ANRS | Maladies infectieuses émergentes, Paris, France, [18]University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK, [19]Hôpital Robert Debré, Paris, France, [20]University of Padova, Woman's and child's Health, Padova, Italie, [21]Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Espagne

Contexte et objectif principal

Lorsque SMILE débute, les recommandations préconisent la trithérapie antirétrovirale à base de NRTIs associés à un NNRTI ou un Inhibiteur de Protéase boosté (bIP) comme traitement de choix chez les enfants et adolescents infectés par le VIH. Cependant, les NRTIs peuvent être source d'effets indésirables souvent liés à la durée d'exposition. Afin de réduire l'exposition aux NRTIs chez les enfants, des régimes antirétroviraux d'épargne de NRTIs avec une haute barrière génétique et disponibles une fois par jour, pourraient constituer une alternative intéressante.

L'objectif principal de SMILE est d'évaluer l'efficacité antivirale et la sécurité d'une prise journalière d'INSTI+DRV/r comparée au traitement en cours « SOC » chez des enfants et adolescents infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés.

Hypothèse: Les enfants infectés par le VIH sous traitement antirétroviral avec une charge virale contrôlée maintiendront une suppression virale avec une prise journalière de INSTI + DRV/r en comparaison à ceux poursuivant le traitement standard.

Méthode

Essai de non-infériorité de phase 2/3, multicentrique, en ouvert

300 enfants éligibles âgés de 6-18 ans *

- Sous trithérapie antirétrovirale contenant bIP ou NNRTI depuis au moins 24 semaines
- CV <50 c/mL depuis au moins 12 mois
- Pas d'évidence de résistance vis-à-vis du darunavir ou des inhibiteurs d'intégrase

*Enfants≥ 12 ans inclus en premier

Randomisation (1:1)

Groupe 1
INSTI + DRV/r
1 fois/jour
150 enfants

Groupe 2
Trithérapie antirétrovirale standard
150 enfants

Visites de suivi
Semaine 4, 12, 24, 36, 48 puis toutes les 12-16 semaines jusqu'à la fin de l'essai,
définie comme la dernière visite à la date de censure de l'essai (31 juillet 2020) ou à la date de la semaine 48.

Considérations statistiques:

En supposant que 90 % des enfants dans les deux bras de SMILE maintiennent un taux d'ARN VIH-1 < 50 c/mL pendant 48 semaines, alors 300 participants (150 par bras) permettront de tester, avec une puissance de 80 %, que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les deux bras (INSTI + DRV/r – SOC triple ART) dans la proportion d'enfants avec ARN VIH-1 ≥50 c/mL (confirmé dans les 4 semaines), soit à moins de 10% (la marge de non-infériorité), tout en considérant une proportion de 5% des perdus de vue.

Critères d'évaluation:

Le **critère principal** est la proportion de participants ayant une CV≥50c/mL (confirmée dans les 4 semaines) à tout moment jusqu'à S48.

Les **principaux critères secondaires** sont: EI Grade 3 ou 4; événements nouveaux ou récurrents de stade CDC C ou sévère de stade B ou décès; Apparition de mutations de résistance; Immunologie; EI; Modifications du profil lipidique et des mesures anthropométriques.

Résultats

Caractéristiques générales à « Baseline »

31 sites, 11 pays (Afrique: 53%, Europe: 24%, Thaïlande: 15%, Amérique Latine: 8%)

Tableau 1: Caractéristiques principales à « baseline »

Participants randomisés N=		INSTI+DRV/r 158*	SOC 160	Total 318
Sexe (F), n (%)		92 (58)	102 (64)	194 (61)
Age (ans), médiane (intervalle)		14.7 (9.5-18.0)	14.6 (7.6-17.9)	14.7 (7.6-18.0)
Poids (kg), médiane (intervalle)		47.3 (28.5-96.3)	48.0 (22.1-82.2)	47.8 (22.1-96.3)
IMC (kg/m²), médiane (intervalle)		19.1 (14.8-33.3)	19.2 (15.3-30.3)	19.2 (14.8-33.3)
CD4 Abs (cells/mm³) médiane (intervalle)		775 (283-1642)	803 (227-1647)	782 (227-1647)
CD4 (%), médiane (intervalle)		36 (17-53)	36 (17-54)	36 (17-54)
Régime antirétroviral à « baseline »				
NRTI backbone	ABC 3TC, n (%)	63 (40)	51 (32)	114 (36)
	ZDV 3TC, n (%)	48 (30)	57 (36)	105 (33)
	FTC TDF, n (%)	28 (18)	28 (18)	56 (18)
	Autre, n (%)	19 (12)	24 (15)	43 (14)
NNRTI, n (%)		92 (58)	97 (61)	189 (59)
PI, n (%)		66 (42)	63 (39)	129 (41)

* 153 sous DTG+DRV/r et 5 sous EVG+DRV/r

Suivi

- Durée médiane cumulée aux ARVs: 11 ans
- Suivi médian: 64 semaines
- Aucun perdu de vue
- Adhérence élevée aux visites (99% à la semaine 48; 98% à la fin de l'essai)

Critère principal: Suppression virologique

Tableau 2 et Figure 1: différence ajustée* sur la probabilité d'échec à la S48 (ITT) (échec confirmé par CV≥ 50 c/ml)

Participants randomisés N=	INSTI + DRV/r 158	SOC 160
Nombre d'évènements	8	12
Probabilité d'échec estimé (95% IC)	0.050 (0.017, 0.084)	0.076 (0.035 , 0.117)
Différence (INSTI+DRV/r – SOC) (95% IC)	-0.025 (- 0.077, 0.026)	
P-Value	0.335	

* Ajusté selon les facteurs de stratification : Age (≥6<12 ans; ≥12<18 ans) et Région (Afrique; Non-Afrique)

Marge de non-infériorité de 10% dans SMILE

- A S48, 8 participants dans le bras INSTI+DRV/r vs. 12 dans le bras SOC ont atteint le critère principal.
- La probabilité d'échec estimé était de 5.0% dans le bras INSTI+DRV/r vs. 7.6% dans le bras SOC, donnant une différence estimée de -2.5% (95% IC: -7.7%, 2.6%), ajustée selon les facteurs de stratification (marge de non-infériorité 10%).

Principaux critères secondaires

- **Critères cliniques:** Il n'y a pas eu de décès ni de nouveaux évènements CDC à S48. A la fin de l'essai, il n'y a eu qu'un seul nouvel évènement CDC stade B sévère dans le bras INSTI+DRV/r (néphropathie).
- **Résistance**: Sur 20 participants ayant atteint le critère principal, 11 prélèvements (6 INSTI+DRV/r; 5 SOC) ont pu être séquencés. Au total, 3/11 participants ont des mutations de résistance majeures d'après l'algorithme de l'IAS (1/6 INSTI+DRV/r vs. 2/5 SOC; p=0.711); 2 avec des mutations majeures aux NRTIs (1 INSTI+DRV/r, 1 SOC) et 3 avec des mutations majeures aux NNRTIs (1 INSTI+DRV/r, 2 SOC). Aucun participant n'a eu de mutations majeures aux IPs ou aux INSTIs.

Immunologie

Figure 2: Modification des CD4% entre la randomisation et S24 et S48

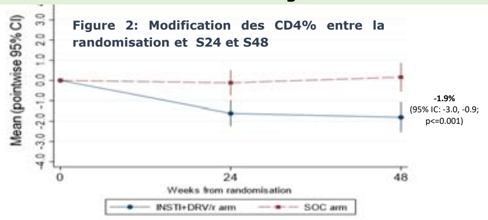
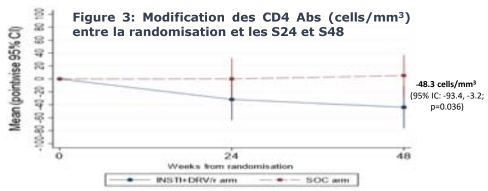


Figure 3: Modification des CD4 Abs (cells/mm³) entre la randomisation et les S24 et S48



- En ajustant à partir de la « baseline » et des facteurs de stratification, les CD4% et CD4 Abs ont diminué significativement entre baseline et S24 et S48 dans le bras INSTI+DRV/r par rapport au bras SOC dans lequel ils restent inchangés.
- Pas de changement significatif entre « baseline » et S24 et S48 observé pour les CD8%, les CD8 Abs ainsi que le ratio CD4%/CD8%.
- Pas d'évidence d'une différence entre les bras pour les CD4≤500 ou ≤350 cells/mm³.

Sécurité

Tableau 3: Résumé des évènements indésirables reportés à la fin de l'essai

Participants randomisés N=	INSTI+DRV/r 158	SOC 160	Total 318	P-value*
Nombre d'évènements [Nombre de participants]				
EIGs	4 [4]	5 [4]	9 [8]	0.986
EIs Grade 3 ou 4	13 [13]	25 [19]	38 [32]	0.280
EIs modifiant le traitement ARV (tous grades)	4 [4]	6 [4]	10 [8]	0.986

* test du χ²

- 6/9 EIGs étaient des hospitalisations
- **Pas de différence significative entre les bras pour:**
  - ✓ Nombre de participants ayant reporté≥1 EIGs, évènements Grade 3/4 et évènements modifiant le traitement ARV.
  - ✓ Délai d'apparition du 1er évènement ou le nombre d'évènements.
  - ✓ Troubles de l'humeur/du sommeil déclarés par le participant (peu fréquents).
- Le nombre d'évènements de grade 3/4 aurait tendance à être plus élevé dans le groupe SOC. Ceci est dû à 9 évènements en lien avec la bilirubine chez les participants prenant Atazanavir/r.
- La majorité des participants sont restés avec le traitement initial à la fin de l'essai (92% INSTI+DRV/r, 82% SOC).

Lipides/Glucose

Figure 4: Cholestérol total (mg/dL)

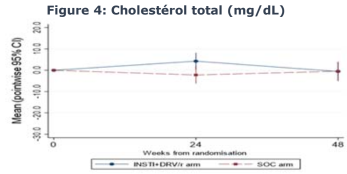


Figure 5: LDL (mg/dL)

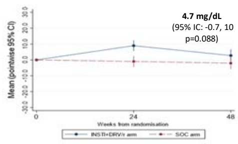


Figure 6: HDL (mg/dL)

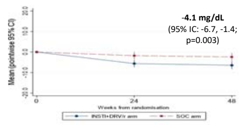


Figure 7: Glucose (mg/dL)

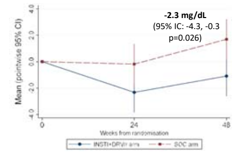
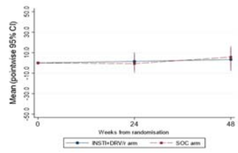


Figure 8: Triglycérides (mg/dL)



- Le cholestérol total a augmenté significativement de la « baseline » jusqu'à S24 mais pas à S48 dans le bras INSTI+DRV/r par rapport au bras SOC.
- Le LDL a augmenté significativement à partir de la « baseline » dans le bras INSTI+DRV/r vs. le bras SOC. La différence moyenne à partir de « baseline » était plus prononcée à S24; la différence se réduisant à S48.
- Le HDL et le glucose étaient significativement plus bas dans le bras INSTI+DRV/r par rapport au bras SOC. La différence a persisté jusqu'à S48.

Mesures anthropométriques

Figure 9: Modification de poids (kg) de la randomisation jusqu'à S48

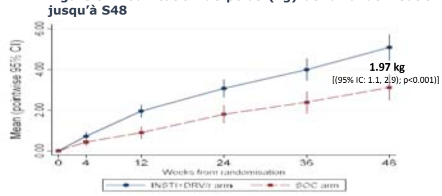
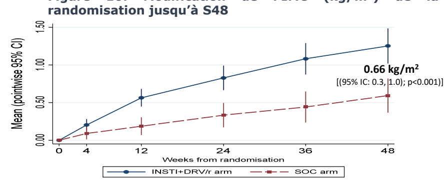


Figure 10: Modification de l'IMC (kg/m²) de la randomisation jusqu'à S48



- Le poids et l'IMC ont augmenté significativement dans le bras INSTI+DRV/r tout au long de l'essai.
- Pas de différence significative entre les bras pour la taille et pour le z-score de la taille de « baseline » à S48.

Conclusion

- **Chez les enfants virologiquement contrôlés, le relais vers INSTI+DRV/r est virologiquement non inférieur, avec un profil de sécurité similaire, comparé à la poursuite du traitement antirétroviral standard.**
- **Il n'y a pas d'apparition de mutations majeures aux IPs et aux INSTIs (algorithme de l'IAS) chez les participants en échec virologique disposant d'un test de résistance.**
- **L'arrêt des NRTIs chez les enfants sous HAART depuis une longue période pourrait expliquer les légères différences dans les CD4, le poids et les lipides entre les 2 groupes.**
- **SMILE fournit des données importantes sur la bithérapie INSTI+DRV/r comme une option d'épargne de NRTI chez les enfants et peut spécifiquement appuyer la recommandation actuelle de DTG+DRV/r en troisième ligne chez les enfants naïfs de DTG.**
- **La place de cette stratégie chez les enfants en échec virologique mérite d'être étudiée.**

REMERCIEMENTS: **Participants et leurs familles. Membres du Trial Steering Committee:** P.Yeni, G.Tudor Williams, M.Lallemant, A.Voly-Anne, P.Clayden, D.Bastiaans, R.Rubio, C.Thorne, C.Cagnot, J.T.Ramos Amador, A.Babiker, A.Compagnucci, **Membres de l'Independent Data Monitoring Committee:** A.Pozniak, J.Crawley, R.Thiébaut, **Membres de l'Endpoint Review Committee:** A.Bamford, A.Compagnucci, S.Kanjanavanit, A.Violari, A.Faye, V.Musiime, J.T.Ramos Amador
CMGs: INSERM SC10-US19 –ANRS, Villejuif: A.Compagnucci, Y.Saidi, Y.Riault, A.Coelho, C.Kouakam, L.Picault, M.Ndiaye, L.Meyer, **ANRS Equipe Biobanques** S.Circosta, L.Léger, S.Simanic, A.Arulananthan, **ANRS | Maladies infectieuses émergentes** : C.Cagnot, **AMS-CMU & IRD Research Collaboration, Faculty of Associated Medical Sciences (AMS), Chiang Mai University, Thailand:** T.R.Cressey, S.Chalermpantmetagul, W.Khamduang, G.Jourdain, N.Ngo Giang Huong, D.Chinwong, C. Saenjum, R.Peongjakta, P.Sukrakanchana, L.Laomanit, A.Kaewbundit, J.Khamkon, K.Than-in-at, C.Meeboon, W.Sripaoraya, N.Krueduangkam, N.Kruenual, W.Khamjakkaew, S.Klinprung, **MRC CTU at UCL, Londres, UK:** D.Gibb, A.Babiker, M.Chan, D.Ford, F.Hudson, L.Harper, A.Bamford, A.Nolan, K.Widuch, S.Townsend, N.Van-Looy, L.Gao, E.Little, A.Turkova, S.Fabiane, J.Calvert, J.Blackstone, K.Scott, J.Inshaw, A.Nunn, A.Nardone, D.Bilardi, **Sponsor: PENTA-ID:** C.Giaquinto, G.Morkunaite, **Sites cliniques: Argentine: Hosp Garrahan, Buenos Aires:** R.Bologna, S.Arazi, A.G.Fedullo, M.Taicz, E.Vicentini, M.Moragas, A.Mangano, M.Dell'Orso, M.Gatto, **France: CHU Hôtel Dieu, Nantes**: V.Reliquet, A.Soria, E.Paredes, N.Chereau, M.Tching Sin, L.Flet, A. Rodallec, C. Hemon, **CH Andrée Rosemon, Cayenne**: N.Elenga, M.D. Terrine, N.Blaise, S.Augustin, P.Mespoulhe, H. Pouchain, **Hop Cochin, Paris:** A.A.Mariaggi, A.S.L'Honneur, **Mexique: Hosp General, Mexico:** N.Pavia Ruz, R.Muñoz Hernandez, A.Neri Macias, C.Espinosa, M.D.Jarillo Quijada, **Portugal: CHP-CMIN, Porto :** L.Marques, C.Teixeira, A.Fernandes, R.Nunes, H.Nascimento, J.Tuna, A.Padrao, I.Ferraz, A.C.Mendes, C.Correira, H.Pinheiro, A.C.Matos, A.C.Sampaio, A.Oliveira, A.Caldeira, **Hosp. Dona Estefania, Lisbonne:** M.F.Candeias, T.Silva Milhiero, E.Gomes Neves, A.Oliveira, R.Corte-Real, M.Morgado, D.Mendes, M.Cardão, **Afrique du Sud: PHRU, Soweto, Johannesburg:** A. Violari, N.Ramsagar, A.Liberty, M.Nyati, L.Maseko, M.Khunene, S.Mkhize, Z.Essack, N.Akoojee, U.Singh, Y.Fourie, S.Govender, A.Vadee, R.Lakha, J.Erasmus, A.Mamiane, T.Daniel, P.Bhana, N.Maduna., **FAM-CRU, Le Cap:** M.Cotton, M.Groenewald, G.Slade, J.Coetzee, L.Ganger, S.Weldon, M.Wessels, L.Hoorn, S.Pieterse, C.Makola, K.Smith, M.Isaacs, A.Cweya, S.Fry, S.Barnabas, M.Theunissen, N.Nduna, M.Smuts; **Espagne: Hosp. 12 de Octubre, Madrid:** P.Rojo Conejo, C.Epalza, L.Prieto Tato, M.Fernandez, **Hosp. La Paz, Madrid:** M.J.Mellado Peña, T.Sainz Costa, L.Escosa Garcia, P.Gomez Salcedo **Hosp. Sant Joan de Déu, Barcelone:** C.Fortuny Guasch, T.Noguera Julian, C.Estepa, M.Cubells, E.Sans, E.Bruno, L.Prieto, P.Mendez García, A.Murciano Cabeza, M.Coto, R.Torrent, M.Torres Arauz; **Hosp. Gregorio Marañon, Madrid:** M.Navarro Gomez, M.A.Muñoz Fernandez, J.L.Jimenez, C.Gomez Rico, A.Mur **Hosp Universitario Getafe, Madrid:** S.Guillén Martin, M.Moreno; **Hosp Clinico San Carlos, Madrid**: J.T.Ramos Amador, I.Garcia, **Suisse: Ostchweizer Kinderspital, St Gallen:** C.Kalhert, T.Wachinger, B.Wohlwend, S.Hafner, G.Dollenmaier; **Kinderspital, Zürich:** P.Paioni, R.Signorell, J.Boni; **Inselspital, Bern:** A.Duppenthaler, B.Mann, C.Saegesser, M.Barbani, **Thaïlande: Prapokklao Hospital:** C.Ngampiyaskul, P.Greetanukroh, P.Khannak, P.Tearsansern, W.Chamjamrat; **Phayao Hospital:** N.Chanto, T.Thapwai, K.Thungkham, P.Puangmalai, C.Ruklao; **Chiangrai Prachanukroh Hospital:** P.Ounchanum, S.Khusuwan, S.Denjanta, Y.Thaweesombat, J.Thewsoongnoen, K.Kaewmamueng, P.Kamboua, S.Pongprapass (Sangjan), W.Srisuk, A.Kongponoi, J.Limplertjareanwanich; **Nakornping Hospital:** S.Kanjanavanit, C.Saewtrakool, P.Yingyong, D.Chutima (Suwan), R.Junkaew, T.Chankun; **Khon Kaen Hospital:** U.Srirompotong, P.Sudsaard, K.Kongsuk, T.Petpranee; **Kalasin Hospital:** S.Srirojana, D.Donngernl, A.Kamkoonmongkol, N.Na Kalasin, P.Phunkhum **Ouganda: Baylor College of Medicine Children's Foundation, Kampala:** A.R.Kekitiinwa, P.Amuge, D.Bbuye, J.Nalubwama, S.Namanda, M.Nsibuka Kisekka, A.Kirabira, L.Lawrence, G.Agaba, G. Ahimbisibwe, A.Nalugo, F.Namuli, R.Kadhuba, R.Namuddu, I.Nabwire, L.Kiyimba, A.Baita, J.Tikabibamu, L.Nakandi, G.P.Kisitu, N.Nabukeera Barung; **Joint Clinical Research Centre, Kampala:** C.M. Kityo, V.Musiime, E.Kaudha, A.Nanduudu, E.Mujyambere, S.P.Labeja Ocitti, J.Ategeka, E.Nambi, R.Nazzinda, D.Rutebarika, R.Basiimwa, R.Mbabazi, P.Kyobutungi, M.Nabalamba, A.Nakalyango, J.Tumusiime, S.Nakabuye, J.Mwebaza, S.Oruk, J.Namusanje, A.Musiime, L.Mugarura, M.Ojok, J.Kitabalwa, C.Katemba, M.Nannungi, E.Bagirigomwa, D.Odoch, E.Rubanga, D.Mulima, E.L.Babu, D.Baliruno, C.Inyakuwal, E.D.Williams, A.Mulindwa, A.Uyungrwoth; **Ukraine: AIDS Center, Kiev**, I.Raus, O.Mostovenko, T.Stepchenkova, **AIDS Center, Kryvyi Rih**, N.Primak, **PPAI:** A.Volokha, R.Malyuta, **Angleterre: Evelina Children Hospital, St Thomas's Hospital, Londres:** J.Kenny, A.Callaghan, M.Ahmad and The Evelina London Paediatric Research Team; **Bristol Hospital**: S.Vergnano, M.Ross, F.Manyi; **Kings College Hospital, Londres**: D.Nayagam, S.Hawkins, C.Ball, E.Hamlyn, C.Gilmour, S.Gilmour-White, S.Doshi, E.Fuller, A.Adebayo, K.Tupper, E.Nsirim; **Heartlands Hospital, Birmingham:** S.Welch, J.Daglish, L.Thrasyvoulou, E.Irvine, K.Gandhi, Y.Vaughn – Gordon, N.Sibanda.
Financement. Fondazione PENTA Onlus - avec un support financier de la part de Gilead (protocole V1.1 de l'essai) et Janssen Pharmaceutica NV. ViiV Healthcare, Janssen Pharmaceutica NV et Gilead ont fourni des traitements de l'étude. INSERM-ANRS|MIE supporte l'essai en France. Les sites en Angleterre sont supportés par le National Institute for Health Research Clinical Research Network (NIHR CRN). Les financeurs n'ont aucun rôle direct dans la préparation du poster.

Correspondance: Dr A.Compagnucci | alexandra.compagnucci@inserm.fr
Inserm SC10-US19 – 16 Avenue P.V. Couturier – 94807 Villejuif

PRESENTE AUX 23ème JOURNEES NATIONALES D'INFECTIOLOGIE|15-17 JUIN 2022