



RESUMÉ

SMILE - ANRS 152 - PENTA 17

Essai évaluant la sécurité et l'efficacité d'un traitement antirétroviral standard comparé à un traitement antirétroviral d'un inhibiteur d'intégrase administré 1 fois/jour administré en association avec darunavir/ritonavir (DRV/r) chez les enfants infectés par le VIH-1 contrôlés virologiquement.

Version: 2.0

Date: 24 Juillet 2017

INSERM-ANRS 152

ISRCTN #: 91737921

EUDRACT #: 2013-001476-37

NCT #: NCT02383108

Investigateur coordonnateur en France : Pr. Albert Faye, pédiatre à l'hôpital Robert Debré - Paris.

Promoteur de l'essai PENTA (Réseau européen sur l'infection à VIH chez l'enfant et l'adolescent) représenté en France par l'Inserm-ANRS (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ; France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites) – Paris

CMG de l'essai : Inserm SC10-US19 dirigé par Pr. Laurence Meyer. Le chef de projet de cet essai est le Dr. Alexandra Compagnucci - Villejuif

Cet essai a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement antirétroviral standard par trithérapie (HAART) comparé à un traitement antirétroviral composé d'un inhibiteur d'intégrase administré 1 fois/jour en association avec darunavir/ritonavir (DRV/r) chez les enfants infectés par le VIH-1 contrôlés virologiquement (CV<50cps/ml).

A travers cet essai, nous cherchons à démontrer que les enfants contrôlés virologiquement gardent un niveau de suppression virologique similaire après une simplification de leur traitement antirétroviral par une bithérapie composée d'un inhibiteur d'intégrase pris 1 fois/jour en association avec du darunavir/r en comparaison à une trithérapie standard.

Actuellement, la seule molécule appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs d'intégrase en une prise unique par jour autorisée chez les enfants est le dolutégravir (Tivicay®). De ce fait, le Tivicay® sera l'inhibiteur d'intégrase utilisé dans la stratégie SMILE.

1. DESIGN DE L'ETUDE

Il s'agit d'un essai de phase 2/3, multicentrique, en ouvert et randomisé (1 : 1). Il est prévu d'inclure 300 enfants dans cet essai qui seront randomisés en 2 groupes incluant 150 patients chacun.

- **Groupe 1** : Simplification par une bithérapie. Les participants prendront du Tivicay® et du Prezista® associé au ritonavir
- **Groupe 2** : Poursuite du régime thérapeutique standard

Les enfants seront suivis pendant un minimum de 48 semaines et jusqu'à ce que le dernier patient inclus ait réalisé son suivi de 48 semaines.

Le déroulement des visites est détaillé dans le calendrier pages 5-6/7.

Les inclusions s'étaleront sur une période de 72 semaines. Il est prévu d'inclure des enfants de différents pays d'Europe, d'Afrique du sud, d'Ouganda, de Thaïlande et d'Amérique latine.

2. CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les critères d'inclusion sont :

- Infection par le VIH-1
- Âgés de 12 ans à 17 ans inclus (l'inclusion de patients âgés entre 6-12 ans fera l'objet d'un amendement)
- Peser ≥ 40 kg à la visite de screening
- Être sous une trithérapie d'IP/r ou de NNRTI depuis au moins 6 mois
- Avoir une charge virale < 50cps/ml depuis au moins 1 an
- Avoir donné son consentement et être capable d'adhérer au protocole
- Être préparé à changer de traitement si randomisation dans le bras 1 (darunavir/r + dolutégravir)
- Être préparé à recommencer un traitement antirétroviral standard si les critères de reprise sont atteints
- Être affilié ou bénéficiaire d'un système de sécurité sociale

Les critères d'exclusion sont :

- Prendre actuellement un traitement incompatible avec le Prezista®, le ritonavir ou les inhibiteurs d'intégrase
- Avoir connaissance d'une résistance vis-à-vis du Prezista® ou des inhibiteurs d'intégrase
- Avoir déjà été exposé aux inhibiteurs d'intégrase dans le passé pendant plus de 2 semaines
- Avoir une maladie intercurrente

- Avoir une tuberculose et un traitement anti-tuberculeux
- Avoir une hépatite B ou C ou une maladie hépatique sévère
- Créatinine $\geq 1.8N$ ou ALAT $\geq 5N$ ou ALAT $\geq 3ULN$ et Bilirubine $\geq 2ULN$ au moment du screening
- Pour les jeunes femmes, être enceinte ou avoir un risque d'être enceinte. La participante devra prendre un moyen de contraception efficace si sexuellement active
- Antécédents ou présence d'allergie connue ou autres contre-indications aux médicaments à l'étude ou à un de leurs composants mentionnés dans les RCPs

3. CRITERES D'EVALUATION

Principal

- ✓ Pourcentage de patients avec VIH-1 RNA ≥ 50 copies/ml (confirmée dans les 4 semaines) dans les 48 premières semaines de participation.

Secondaires

- ✓ Pourcentage de patients avec VIH-1 RNA ≥ 50 copies/ml aux semaines 24 et 48
- ✓ Pourcentage de patients avec VIH-1 RNA ≥ 400 copies/ml aux semaines 24 et 48
- ✓ Tous les effets indésirables cliniques de grade 3 ou 4 (particulièrement la lipodystrophie)
- ✓ Tous effets indésirables biologiques de grade 3 ou 4
- ✓ Tous les effets indésirables en relation possible avec le traitement de l'essai ou entraînant une modification de traitement
- ✓ Mutations entraînant des résistances
- ✓ Évolution des CD4 (absolue et %) entre le début de l'essai et les semaines 24 et 48
- ✓ Changement dans le traitement antirétroviral (défini comme tout changement à partir de la randomisation)
- ✓ Tout évènement de stade CDC C, CDC B sévère ou décès
- ✓ Évolution des lipides dans le sang entre le début de l'essai et les semaines 24 et 48
- ✓ Adhérence mesurée à travers des questionnaires et des échelles visuelles analogiques
- ✓ Acceptabilité, Humeur et Sommeil et qualité de vie après 48 semaines à travers des questionnaires
- ✓ Poids, taille, échelle de Tanner et date des premières règles.

4. SOUS-ETUDES

Diverses sous-études sont prévues dans cet essai.

- ✓ Sous-étude de modélisation des paramètres pharmacocinétiques du darunavir/dolutegravir

Cette sous-étude cherche à modéliser les paramètres pharmacocinétiques du darunavir pris une fois par jour et associé au dolutegravir. Cette étude permettra de déterminer les paramètres suivants :

- la variabilité inter-individuelle de la concentration en DTG dans une population d'enfants infectés par le VIH.
- les interactions médicaments-médicaments DTG-DRV/r.
- une prise journalière de DRV entraîne une exposition similaire chez les enfants et chez les adultes.
- les paramètres d'exposition du DRV en association avec le DTG chez les enfants infectés par le VIH-1.

Cette sous-étude est prévue pour tous les patients du Groupe 1. Lors des visites S4, S12 et S24, un prélèvement de 5 mL de sang supplémentaire sera réalisé pendant la visite.

✓ Sous-étude de mitochondrie

Cette sous-étude vise à démontrer des différences d'expression des marqueurs responsables de la toxicité mitochondriale entre les deux groupes. Au moins 30 patients dans chaque groupe pourront y participer. Les analyses seront réalisées à partir de cellules de sang obtenues lors de prélèvements à baseline et à S48.

✓ Sous-étude de virologie

Cette sous-étude a pour objectif de déterminer la virémie résiduelle, de quantifier les 2LTR circles ainsi que d'étudier la présence du virus VIH dans les réservoirs. Ces analyses seront réalisées chez 60 enfants au minimum à partir de plasma et de cellules obtenues lors de prélèvements à l'inclusion et à S48.

➤ Sous-étude évaluant les paramètres lipidiques et la densité minérale osseuse

Il est prévu d'inclure 90 patients dans cette sous-étude. L'objectif de cette sous-étude est de caractériser l'impact des traitements à l'étude sur le développement et/ou la progression de la lipodystrophie et la variation de la densité minérale osseuse. Elle se déroulera dans les centres disposant d'un scanner DEXA.

Il est prévu, pour les enfants participant à cette sous-étude d'effectuer des mesures de la circonférence des bras, des hanches ainsi que des mesures au niveau des plis cutanés au début d'essai puis à la semaine 48.

5. SUIVI DES PATIENTS

Tous les enfants seront vus au cours d'une visite clinique aux semaines (S-4 ou S-2), S0, S4, S12, S24, S36 et S48 puis tous les 3-4 mois suivant le suivi standard.

Si le médecin le souhaite, des visites et des analyses supplémentaires peuvent être réalisées plus fréquemment notamment pour la surveillance d'effets indésirables ou de résultats biologiques.

Pour le détail des visites, se reporter au calendrier page 6/7.

6. SCHEMA DE L'ESSAI

300 enfants infectés par le VIH-1, âgés de 6 à 17 ans inclus et pesant plus de 40kg

- CV < 50 copies/ml depuis au moins 12 mois
- Pas d'évidence de résistance vis-à-vis du darunavir ou des inhibiteurs d'intégrase*
- Enfants sous trithérapie contenant IP/r ou NNRTI depuis au moins 24 semaines.

SCREENING

- Tous les patients âgés de $6 \leq 17$ ans**

SEMAINE 0 RANDOMISATION

Groupe 1
DRV/r + Inhibiteur d'intégrase
administré 1 fois/jour
(150 enfants)

Groupe 2
Trithérapie standard
(150 enfants)

SUIVIS

Visites cliniques: semaines 4, 12, 24, 36, 48 puis toutes les 12-16 semaines jusqu'à ce que le dernier patient inclus dans l'essai atteigne 48 semaines de suivi.

CRITERES POUR RETOUR A UNE TRITHERAPIE STANDARD:

- 2 CV consécutives ARN VIH-1 ≥ 50 cps/mL dans un délai de 4 semaines (idéalement dans un délai de 1 semaines)
- Apparition d'évènement(s) sévère(s) de stade CDC B ou C en accord avec la classification des critères cliniques
- Grossesse
- 3 CV non confirmées ARN VIH-1 ≥ 50 cps/mL en 12 mois.

* Les enfants ayant déjà reçu un traitement comportant un inhibiteur de protéase dans le passé et qui ont modifié leur traitement à cause de problèmes d'adhésion et/ou de tolérance peuvent être inclus dans l'étude même en absence de test de résistance car la présence de mutations compromettant l'activité du darunavir est peu probable.

** Dans un premier temps, seuls les participants âgés d'au moins 12 ans et pesant au minimum 40kg seront inclus dans l'essai. Lorsque les données pharmacologiques pour les plus jeunes enfants seront disponibles au cours de l'essai, les informations sur les dosages utilisés seront actualisées.

7. CALENDRIER PATIENTS

Semaines	Screening S-4 / S-2	Randomisation S0	S4	S12	S24	S36	S48	Suivis 12 – 16 semaines
Signature du consentement	X	Confirmer						
Traitement dispensé	Trithérapie	Selon randomisation: DRV/r+DTG <u>ou</u> Standard	DRV/r+ DTG <u>ou</u> Standard	DRV/r+ DTG <u>ou</u> Standard	DRV/r+ DTG <u>ou</u> Standard	DRV/r+ DTG <u>ou</u> Standard	DRV/r+ DTG <u>ou</u> Standard	DRV/r+ DTG <u>ou</u> Standard
Visite clinique ^a	X	X	X	X	X	X	X	X
Echelle de Tanner (>8ans)		X			X		X	X
Test de grossesse ^b	X				(X)		(X)	(X)
CV ARN VIH-1	X	X	(X)	X	X	X	X	x
Sérologie VHC/VHB (si statut inconnu)	X							
Sous populations lymphocytaires		X			X		X	(X)
Biochimie ^c	X		X	(X)	X	(X)	X	(X)
Hématologie ^d	(X)	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)
Lipides/glucose ^e (à jeun)		X (à jeun)			X (à jeun)		X (à jeun)	X (à jeun)
Urine ^{f**}		X			X		X	(X)
Conservation plasma ^g		X***			X		X	Répétition CV ou changement d'ART
Conservation PBMC ^{g**}		X***			X		X	Répétition CV ou changement d'ART
Questionnaire d'adhérence ^h		X***	X	X	X	X	X	X
Questionnaire d'acceptabilité ^h		X***					X	Avant retour à Trithérapie standard
Questionnaire Qualité de vie (PedsQL)		X			X		X	X
Test de résistance*								
PK DRV/r (Groupe 1)**			X (5mL)	X (5mL)	X (5ml)			
Lipides/Densité minérale osseuse ^{j**}		X***					X	

CD8 optionnel, selon la faisabilité

*, si disponible. A faire avant le retour à la trithérapie standard en cas d'échec viral

** , pour les sites qui disposent des infrastructures adéquates

***, examen pouvant être réalisé à la visite de sélection selon les disponibilités du participant

****, selon les pratiques locales

(X), analyses optionnelles pouvant être réalisées selon les pratiques locales

(a) **Visite clinique:** incluant la mesure de la taille, du poids, la présence d'événements indésirables, des signes et symptômes liés au VIH.

(b) **Test de grossesse :** Le test de grossesse peut être un test sanguin ou urinaire. Il sera effectué chez toutes les femmes en âge de procréer au moment de la visite de sélection, de randomisation et toutes les 24 semaines jusqu'à la fin de l'essai et à n'importe quel moment pendant l'essai si nécessaire.

(c) **Biochimie:** Créatinine, Bilirubine, ALAT, ASAT, Phosphatase Alcaline, Albumine, Calcium, Phosphate.

(d) **Hématologie:** Hb, VGM, Globules blancs, Lymphocytes, Neutrophiles, Plaquettes.

(e) **Lipides/Glucose:** Triglycérides, Cholestérol (Total, HDL, LDL), Glucose. Un minimum de 6 heures à jeun est demandé au préalable aux visites de sélection, semaine 24, 48 et toutes les 48 semaines.

(f) **Urine:** Microalbuminurie, Calcium-phosphate, Prot/creatinine (spécialement pour les patients prenant du ténofovir) dans les sites où cela est possible.

(g) Uniquement dans les sites sélectionnés : 18 mL de sang total sur tube EDTA pour la collecte Plasma & PBMC

8 mL de sang total sur tube EDTA prélevé pour la séparation et le stockage du Plasma. (Voir MOP)

5-10 mL de sang total sur tube EDTA prélevé pour la séparation et le stockage des PBMC pour les sous-études mitochondrie et virologique dans les sites où cela est possible. (Voir MOP).

Stockage à -80°C pour le Plasma et dans l'azote liquide pour les PBMC.

Note :

Du plasma sera stocké lorsque la charge virale du participant est re-testée et s'il change de traitement (pour les participants des 2 groupes)

Si la quantité du sang prélevé est insuffisante pour la réalisation de tous les examens, les prioritaires sont : CV ARN-VIH-1, Lymphocytes T, Stockage Plasma, Biochimie, Hématologie et Lipides/glucose. (Voir MOP)

(h) Les **questionnaires** doivent être complétés avant que le bras de randomisation ne soit connu.

(j) **Sous-étude Lipides / Densité minérale osseuse:** Uniquement dans les sites sélectionnés. Le DEXA scan permet de mesurer le contenu minéral osseux dans le corps entier et au niveau des vertèbres L2-L4. 250µL de sérum ou de plasma sera nécessaire pour caractériser rétrospectivement profil lipidique global du participant (à jeun depuis au minimum de 6 heures). (Voir Appendice 12 et MOP)