

ICAP Journal Club

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

Artigo

Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women (Cabotegravir para Prevenção do HIV em Homens Cisgênero e Mulheres Transgênero). *N Engl J Med*. 2021;385(7):595-608.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101016>

Resumo do Estudo

O estudo 083 da Rede de Estudos para Prevenção do HIV (HPTN) foi um estudo de fase 2b-3, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado, que comparou a segurança e eficácia entre o cabotegravir injetável de longa duração (CAB-LA) e o fumarato de tenofovir disoproxil- emtricitabina (TDF-FTC) oral diário como profilaxia pré-exposição (PrEP) em homens cisgênero que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transgênero (MTG) que fazem sexo com homens.

Cenário do Estudo

- Quarenta e três centros de estudos clínicos nos Estados Unidos, América Latina, Ásia e África

Métodos

- Todos os HSH e mulheres TG que fazem sexo com homens eram elegíveis para participar no estudo, desde que tivessem mais de 18 anos de idade, fossem considerados em alto risco de infecção pelo HIV, tivessem resultados negativos a uma análise serológica de HIV na data da sua inscrição, tivessem uma carga viral de HIV ADN indetectável ≤ 14 dias antes de iniciarem o estudo, tivessem uma depuração de creatinina de ≥ 60 ml/min e estivessem, em geral, bem de saúde.
- Excluíram-se participantes que tivessem consumido drogas ilícitas por via intravenosa ≤ 90 dias antes da sua inscrição, tivessem feito parte do grupo de tratamento activo do estudo de uma vacina contra o HIV ou tivessem tido uma coagulopatia, implantes ou enchimentos nas nádegas, convulsões, um intervalo QT de > 500 msec, um teste positivo de antígenos de superfície de hepatite B ou anticorpos de hepatite C.
- Os participantes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para tratamento ou com cabotegravir activo (um inibidor da transferência de cadeia da integrase [INSTI]) com

placebo de TDF-FTC (o grupo de cabotegravir) ou com TDF-FTC activo com placebo de cabotegravir (o grupo de TDF-FTC).

- O estudo consistia em três fases:
 1. Fase de introdução com comprimido oral: os participantes tomaram diariamente dois comprimidos orais cegos (um activo e um placebo) durante cinco semanas. Administrou-se cabotegravir activo na forma de um comprimido de 30 mg e TDF-FTC activo na forma de uma combinação em dose fixa de 300 mg de TDF mais 200 mg de FTC. Os participantes que demonstraram ter $\geq 50\%$ de adesão aos comprimidos, conforme determinado por uma contagem de comprimidos, e tiveram resultados laboratoriais de segurança aceitáveis, passaram para a fase seguinte.
 2. Fase de injeção: os participantes receberam um abastecimento de comprimidos orais para tomarem diariamente e uma injeção intramuscular administrada no início desta fase, quatro semanas depois da primeira injeção e subsequentemente a intervalos de 8 semanas, até à 153.^a semana. Administrou-se CAB-LA na forma de uma única injeção de 3 ml, contendo 600 mg de cabotegravir. O placebo do CAB-LA era uma emulsão visualmente semelhante de gordura injectável.
 3. Fase terminal: os participantes receberam TDF-FTC em fase aberta durante 48 semanas, com início oito semanas depois da injeção final, para continuarem com a cobertura de PrEP do HIV durante a fase terminal, em que as concentrações do medicamento cabotegravir no plasma se encontravam em declínio terminal.
- Realizaram-se consultas de avaliação adicional na 2.^a e 4.^a semanas, durante a fase de introdução do comprimido, bem como na 6.^a e 10.^a semanas, e subsequentemente duas semanas a seguir a cada injeção, na fase de injeção, e trimestralmente na fase terminal.
- Estas consultas incluíam análises periódicas de antígenos e anticorpos do HIV, a avaliação de quaisquer eventos adversos, incluindo reacções no local de injeção e testes laboratoriais de segurança, a recolha e armazenamento de amostras de plasma, aconselhamentos sobre a adesão e redução dos riscos, e entrevistas estruturadas, efectuadas por entrevistadores e assistidas por computador, para avaliação da adesão, comportamentos sexuais, consumo de álcool e drogas e aceitabilidade dos comprimidos orais e injeções.
- Efectuaram-se retrospectivamente análises adicionais aos indivíduos com HIV confirmado, para determinar a data de infecção e avaliar as mutações de resistência ao HIV, e mediram-se as concentrações de cabotegravir no plasma de todas as amostras extraídas dos membros do grupo de cabotegravir.
- O parâmetro primário final de eficácia do estudo foi a incidência de infecções de HIV.
- O parâmetro primário final de segurança foi a ocorrência de um evento adverso de nível 2 ou mais, identificado no grupo que tinha recebido pelo menos uma dose de qualquer um dos comprimidos ou injeções.

- Efectuaram-se medições das concentrações de tenofovir em plasma e medições das concentrações de tenofovir difosfato intraeritrocitário em gotas de sangue seco de uma coorte de 390 participantes, seleccionados aleatoriamente no grupo de TDF-FTC.
- A margem de não-inferioridade foi definida como sendo uma taxa de risco (TR) de 1,23, e o ponto final primário foi avaliado por intermédio de uma análise de intenção de tratamento modificada, a qual excluiu os participantes que se determinou terem a infecção de HIV na data da sua inscrição.
- Os dados apresentados são provenientes de análises interinas efectuadas durante a fase cega do estudo, até Maio de 2020. O estudo continua a ter lugar e está em fase aberta.

População do Estudo e seu Acompanhamento

- Entre Dezembro de 2016 e Março de 2020, rastrearam-se 6.333 pessoas em termos da sua elegibilidade. Destas, 4.566 foram aleatorizadas e incluídas no grupo populacional com intenção de tratamento, 2,284 no grupo de TDF-FTC e 2,282 no grupo de cabotegravir.
- Os participantes tinham uma média de 26 anos de idade (com um intervalo interquartil [IIQ] de 22-32 anos) e 87,4% identificaram-se como sendo HSH, verificando-se características demográficas e clínicas semelhantes entre os grupos.
- A retenção de participantes foi de 86,5% ao fim de um ano, com um seguimento mediano de 1,4 anos (IIQ de 0,8-1,9).
- Suspenderam-se permanentemente os comprimidos cegos e as injeções em 908 participantes (19,9%), incluindo 445 participantes no grupo de cabotegravir e 463 no grupo de TDF-FTC.
- A média de adesão durante a fase de introdução de comprimidos orais foi de 96,6% (IIQ de 89,7-100,0) em ambos os grupos.
- Dos 390 participantes avaliados no subgrupo de TDF-FTC, 74,2% tinham concentrações de tenofovir plasmático que correspondiam ao recebimento de doses diárias de TDF-FTC na semana anterior, e 72,3% tinham concentrações de tenofovir difosfato em gotas de sangue seco que correspondiam a pelo menos quatro doses de TDF-FTC por semana nos 1 a 2 meses anteriores.

Resultado Primário de Eficácia

- Identificaram-se infecções de HIV em 57 participantes, incluindo cinco que tinham infecções não-detectadas de HIV quando se inscreveram.
- Determinou-se que 52 participantes ao todo tinham adquirido o HIV após a sua inscrição, incluindo-se estes na análise primária de eficácia: 13 participantes do grupo de cabotegravir (incidência de 0,41 por 100 pessoas-ano) e 39 participantes do grupo de TDF-FTC (incidência de 1,22 por 100 pessoas-ano).
- A taxa de risco (TR) de incidência de infecções de HIV no grupo de cabotegravir era de 0,34 em comparação com a do grupo de TDF-FTC (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,18-0,62; $p < 0,001$), o que respeitava os critérios de superioridade.

- A direcção e magnitude global do efeito demonstraram consistência entre os subgrupos pré-especificados, bem como numa análise de cada um dos protocolos.
- Determinou-se que quatro das incidências de infecções de HIV no grupo de cabotegravir tinham ocorrido em participantes com doses de CAB-LA devidamente calendarizadas e concentrações de cabotegravir plasmático previstas. Contraíram-se outras infecções ou antes da inscrição, sem qualquer exposição recente a cabotegravir, ou na fase de introdução oral, antes das injeções de cabotegravir. Detectaram-se mutações de resistência INSTI em um dos quatro casos identificados como infecções de base em quatro das nove incidências que deram resultados em testes de resistência.
- No grupo de TDF-FTC, duas das 39 incidências de infecções de HIV ocorreram quando as concentrações de fármaco medidas correspondiam a bons níveis de adesão à PrEP. Quatro infecções incidentes e duas infecções de base revelaram mutações nos inibidores nucleosídeos ou nucleotídeos da transcriptase reversa.

Resultados de Segurança

- Foram verificados eventos adversos de nível 2 ou mais em 92,5% dos participantes em geral, sem diferenças marcantes entre os grupos. O mais comum foi uma diminuição da depuração de creatinina (71,4%) e um aumento da creatina cinase (20,9%).
- Foram notificados eventos adversos de nível 3 ou superior em 32,7% dos participantes e eventos adversos graves em 5,3% dos participantes em geral, sendo a sua frequência semelhante em ambos os grupos.
- Verificou-se a suspensão permanente dos comprimidos orais e/ou injeções, causada por quaisquer eventos adversos excepto reacções no local de injeção, em 3,8% dos participantes em geral, sendo a sua frequência semelhante em ambos os grupos.
- Onze dos participantes morreram, nomeadamente sete no grupo de TDF-FTC e quatro no grupo de cabotegravir (TR de 0,57, 95% IC, 0,17-1,96). Uma das mortes, causada por doença cardiovascular, no grupo de TDF-FTC, foi considerada relacionada com os medicamentos do estudo.
- Verificaram-se reacções no local de injeção em 81,4% dos participantes no grupo de cabotegravir e em 31,3% dos participantes no grupo de TDF-FTC.
- A gravidade de quase todas as reacções no local de injeção foi leve a moderada, tendo a sua frequência diminuído com o tempo.
- Das 10,666 reacções no local de injeção no grupo de cabotegravir, 60,8% incluíram dores e 23,7% sensibilidade; os eventos começaram com uma média de 1 dia (IIQ, 0-2) após a injeção e duraram uma média de 3 dias (IIQ, 2-6).
- Verificou-se um aumento anual médio do peso corporal de 1,23 kg por ano (95% IC, 1,105-1,42) no grupo de cabotegravir, em comparação com um aumento de 0,37 kg (95% IC, 0,18-0,55) no grupo de TDF-FTC.

Análise Crítica

O estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado 083 da Rede de Estudos para Prevenção do HIV (HPTN) em fase 2b–3 determinou que o CAB-LA em forma de injeção intramuscular, administrada a intervalos de 8 semanas, é superior ao tratamento oral diário com TDF-FTC na prevenção de infecções de HIV em HSH e MTG que fazem sexo com homens. As reacções no local de injeção foram comuns no grupo tratado com CAB-LA, mas não se identificaram grandes problemas de segurança em qualquer dos grupos.

A interpretação das conclusões do estudo deve ter em consideração os seguintes aspectos:

- O Conselho de Monitorização dos Dados e Segurança do estudo efectuou a primeira análise interina pré-planeada em Maio de 2020, tendo concluído que os resultados satisfazem os critérios pré-especificados para a interrupção antecipada do estudo com base na sua eficácia. Subsequentemente o estudo foi transformado e adoptou-se uma concepção de fase aberta, a qual ocorre actualmente.
- O nível inadequado de adesão ao TDF-FTC em certos participantes parece ter activado a descoberta geral de uma incidência de HIV nesse grupo, uma vez que já foi estabelecido que o TDF-FTC é altamente eficaz quando tomado diariamente.
- Embora a maioria dos participantes do grupo de cabotegravir tenha declarado ter tido reacções no local de injeção, apenas 2,4% optaram por deixar de tomar as injeções em reacção ao facto.
- A utilização de INSTIs tem estado associada a um aumento de peso. Contudo, neste estudo as diferenças entre as variações de peso dos dois grupos foram accionadas por uma perda de peso no grupo TDF-FTC, no 1.º ano, sendo que, depois disso, as variações de peso passaram a ser semelhantes.
- Este estudo incluiu apenas HSH e MTG que fazem sexo com homens. Contudo, um estudo de concepção semelhante, para avaliação da eficácia de CAB-LA em mulheres cisgénero em África foi recentemente desocultado antecipadamente, depois de ter demonstrado a superioridade do CAB-LA em relação ao TDF-FTC oral diário (ClinicalTrials.gov number, NCT03164564). Além disso, estuda-se actualmente a segurança e aceitabilidade do CAB-LA nos adolescentes (NCT04692077 e NCT04824131).
- Não se detectou qualquer resistência nos quatro casos com fuga viral ou contracção de HIV durante o período de decomposição do cabotegravir a seguir à última injeção (fase terminal). Os participantes foram acompanhados cuidadosamente durante este período, portanto as estratégias utilizadas para reduzir o período de tempo entre a infecção e o seu diagnóstico durante a fase terminal serão importantes durante a implementação na vida real.

Implicações

O estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado 083 da Rede de Estudos para Prevenção do HIV (HPTN) em fase 2b–3 determinou que o CAB-LA em forma de injeção intramuscular, administrada a intervalos de 8 semanas, é superior ao tratamento oral diário com TDF-FTC na prevenção de infecções de HIV em HSH e MTG que fazem sexo com homens. Este tipo de PrEP de acção prolongada ajuda a superar os desafios de adesão mais comuns na utilização diária da PrEP, estando actualmente a ser estudado em outras populações importantes. A oferta de CAB-LA injectável como PrEP exigiria o estabelecimento de programas de prevenção do HIV para desenvolver novas abordagens de implementação. Apesar disso, estes resultados sugerem que a utilização de CAB-LA injectável constitui uma estratégia eficaz para prevenção do HIV, a qual tem o potencial de reduzir consideravelmente as infecções incidentes com HIV e ampliar as opções de PrEP focalizadas na pessoa.