

## ICAP Journal Club

ICAP Journal Club est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique.

### Article

Paton NI, Musaaazi J, Kityo C, et al. **Dolutegravir or Darunavir in Combination with Zidovudine or Tenofovir to Treat HIV** (Dolutegravir ou Darunavir en association avec la zidovudine ou le ténofovir pour traiter le VIH). *N Engl J Med*. 2021;385(4):330-341.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101609>

### Résumé de l'étude

L'essai Nucléosides et Darunavir/Dolutegravir en Afrique (NADIA) est un essai multicentrique de non-infériorité, randomisé, ouvert et factoriel deux par deux comparant le dolutegravir au darunavir, et comparant le ténofovir à la zidovudine comme traitement antirétroviral (TARV) de deuxième intention chez les personnes vivant avec le VIH chez qui un traitement de première intention à base d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) a échoué.

### Cadre d'étude

- Sept sites en Ouganda, au Kenya et au Zimbabwe.

### Méthodes

- Les participants éligibles étaient âgés de 12 ans au moins ; ils ont reçu du ténofovir, de la lamivudine (ou de l'emtricitabine) et un INNTI pendant au moins 6 mois sans interruption avant le dépistage ; ils avaient manqué au plus 3 jours de traitement au cours du mois précédent ; et ils avaient une charge virale (CV)  $\geq 1\ 000$  copies/ml au cours des 6 mois précédents ou atteignaient ce seuil de CV lors de deux tests effectués pendant le dépistage.
- Les participants étaient exclus s'ils avaient déjà été sous inhibiteurs de protéase ou d'intégrase, en cas de grossesse, d'insuffisance hépatique grave ou d'un taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à  $< 50$  ml/min.
- Les participants ont été assignés de manière aléatoire (ratio 1:1:1:1, selon le plan factoriel deux par deux) à un régime contenant soit du dolutégravir (50 mg) une fois par jour, soit du darunavir boosté par le ritonavir (800 mg de darunavir plus 100 mg de ritonavir) une fois par jour, en association avec soit du ténofovir (300 mg) plus la lamivudine (300 mg) une fois par jour, soit de la zidovudine (300 mg) plus la lamivudine (150 mg) deux fois par jour.
- La randomisation a été stratifiée en fonction du site et de la CV au dépistage ( $< 100\ 000$  copies/ml ou  $\geq 100\ 000$  copies/ml).

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) attribués de manière aléatoire ont été administrés sous forme de pilule combinée à dose fixe ; les autres médicaments ont été administrés sous forme de pilules séparées.
- Les participants atteints de tuberculose ont pris du dolutégravir deux fois par jour ou un traitement antituberculeux à base de rifabutine avec darunavir-ritonavir, et les participants du groupe zidovudine qui avaient une coinfection par l'hépatite B ont eu du ténofovir ajouté à leur régime.
- Les visites étaient programmées aux semaines 4, 8, 12, 24, 36 et 48 et étaient principalement dirigées par le personnel infirmier. L'adhésion au traitement et les effets indésirables ont été évalués à chaque visite.
- Un hémogramme complet a été obtenu et les taux d'alanine aminotransférase et de créatinine ont été mesurés aux semaines 12 et 48, et un taux de CD4 a été obtenu aux semaines 24 et 48.
- La CV a été mesurée sur des échantillons obtenus à la semaine 12 (stockés pour des tests par lots ultérieurs) et aux semaines 24 et 48 (résultats renvoyés au clinicien).
- Les participants dont la CV était  $\geq 1\ 000$  copies/ml ont reçu des conseils intensifs en matière d'observance, et la CV a été contrôlée après 12 semaines ; si elle était confirmée comme étant  $\geq 1\ 000$  copies/ml, le participant était soumis à une évaluation pour un passage à un TARV de troisième intention.
- Un test de résistance génotypique a été effectué sur un échantillon de plasma conservé au début de l'étude et au moment d'un rebond virologique confirmé de CV  $\geq 1\ 000$  copies/ml.
- Le résultat principal pour les deux comparaisons factorielles était une CV  $< 400$  copies/ml à la semaine 48.
- Les résultats secondaires comprenaient une CV  $< 1\ 000$  copies/ml à la semaine 48, un rebond virologique confirmé de CV ( $\geq 1\ 000$  copies/ml) à la semaine 48, et un rebond virologique confirmé de CV avec au moins une mutation majeure conférant une résistance au dolutégravir ou au darunavir.
- L'analyse du résultat principal a été réalisée dans la population en intention de traiter et la marge de non-infériorité a été fixée à -12 points de pourcentage.

#### Population de l'étude et suivi

- Entre juillet et décembre 2019, 783 personnes ont été dépistées et 464 ont été inscrites à l'étude, dont 235 ont été assignées au dolutégravir, 229 au darunavir boosté, 233 au ténofovir plus lamivudine et 231 à la zidovudine plus lamivudine.
- Cinq participants sont décédés et un autre a été perdu de vue avant la semaine 48.
- Les participants ont reçu le régime qui leur avait été assigné pendant 96 % de la période de suivi, ont assisté à plus de 99 % des visites prévues et ont déclaré une observance parfaite à 80 % des visites.
- Dans l'ensemble, 58,5 % des participants présentaient des mutations virales associées à une résistance de niveau intermédiaire ou élevé au ténofovir au début de l'étude ; 57,8 % de ceux qui ont été assignés au hasard au groupe ténofovir n'avaient pas d'INTI dont l'activité était prévue dans leur régime prescrit.

- Les caractéristiques des participants étaient équilibrées entre les groupes et, globalement, 60,8 % des participants étaient des femmes, 75,6 % étaient nés en Ouganda et l'âge médian était de 34 ans (intervalle interquartile [IIQ] 28-41).
- Au début de l'étude, les participants avaient reçu un TARV de première intention pendant une période médiane de 3,7 ans (IIQ 1,6-6,2), le taux médian de CD4 était de 194 cellules/mm<sup>3</sup> (IIQ 68-367) et le taux médian de CV était de 4,4 log<sub>10</sub> copies/ml (IIQ 3,9-5,1).

### Principal résultat

- Une CV <400 copies/ml a été trouvée chez 212 participants (90,2 %) dans le groupe dolutégravir et chez 210 (91,7 %) dans le groupe darunavir (différence, -1,5 % ; intervalle de confiance à 95 % [IC], -6,7 à 3,7), ce qui répondait au critère de non-infériorité pré-spécifié.
- Aucune interaction n'a été détectée entre les facteurs de randomisation zidovudine-ténofovir et darunavir-dolutégravir pour le résultat principal (P = 0,99).
- Une CV <400 copies/ml a été trouvée chez 215 participants (92,3 %) dans le groupe ténofovir et chez 207 participants (89,6 %) dans le groupe zidovudine (différence, 2,7 % ; IC à 95 %, -2,6 à 7,9), ce qui répondait au critère de non-infériorité pré-spécifié.
- Plus de 90 % des participants qui prenaient soit du dolutégravir, soit du darunavir et qui n'avaient pas d'INTI prédisposé à l'activité ont eu une CV <400 copies/ml à 48 semaines.

### Résultats secondaires

- Les résultats étaient cohérents avec des seuils de CV de 1 000 copies/ml (dolutégravir 92,3 % contre darunavir 93,0% ; ténofovir 94 % contre zidovudine 91,3 %) et de 50 copies/ml (dolutégravir 80,9 % contre darunavir 79,5% ; ténofovir 80,7 % contre zidovudine 79,7 %).
- Un rebond virologique confirmé est survenu chez 14 (6,0 %) participants du groupe dolutégravir et 13 (5,7 %) participants du groupe darunavir. Des mutations virales associées à la résistance au dolutégravir ont été détectées chez quatre participants du groupe dolutégravir (conférant une résistance de haut niveau chez trois et une résistance de niveau intermédiaire chez un) ; aucune mutation associée à la résistance au darunavir n'a été détectée dans le groupe darunavir.
- Un rebond virologique confirmé est survenu chez 11 (4,7 %) participants du groupe ténofovir et 16 (6,9 %) participants du groupe zidovudine.

### Résultats de l'innocuité

- Au total, 30 événements indésirables de grade 3 ou 4, 2 événements ayant conduit à l'arrêt du traitement (les deux événements étaient des anémies, conduisant à l'arrêt de la zidovudine), 22 événements indésirables graves, 5 décès et 4 nouveaux événements de stade 4 de l'OMS (tous des méningites cryptococciques) sont survenus, avec une répartition équilibrée entre les groupes dans chaque comparaison factorielle.

- Deux participants (tous deux prenant du ténofovir et du darunavir) avaient un DFGe <60 ml/min et six participants (dont quatre prenant de la zidovudine) avaient un taux d'hémoglobine <9 g/dL.
- L'évolution de l'indice de masse corporelle et l'incidence de l'obésité (25 cas, tous chez des participantes) étaient similaires dans les deux groupes lors de chaque comparaison factorielle.

## Analyse critique

Cet essai multicentrique de non-infériorité, factoriel deux par deux, randomisé ouvert, a montré que le dolutégravir associé à deux INTI était efficace et non inférieur au darunavir boosté par le ritonavir associé à deux INTI pour le traitement de deuxième intention, même chez les personnes présentant des mutations de résistance étendues aux INTI. L'étude a également montré que le ténofovir associé à la lamivudine était non inférieur à la zidovudine associée à la lamivudine dans le traitement de deuxième intention.

Les points suivants devraient être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'étude :

- Le traitement a été dispensé selon une approche de santé publique, avec des soins dirigés par le personnel infirmier, un accent mis sur les conseils relatifs à l'observance, une surveillance peu fréquente de la CV et de sécurité, et sans test de résistance génotypique de base pour guider la sélection des INTI. Cette conception rend les résultats plus généralisables dans des contextes réels aux ressources limitées.
- Quatre cas de résistance de niveau intermédiaire ou élevé au dolutégravir dans les 48 semaines ont été constatés, sans aucun cas similaire dans le groupe darunavir. Cependant, les tests de résistance à l'intégrase ne sont pas largement disponibles dans les contextes réels, ce qui suggère qu'une surveillance de l'émergence d'une résistance au dolutégravir après des changements de traitement programmés à grande échelle pourrait être justifiée.
- Il s'agissait d'un essai ouvert, les participants et les cliniciens n'étaient donc pas aveugles aux régimes assignés. Cependant, l'utilisation de résultats de laboratoire a permis de réduire la probabilité d'un biais important.
- Les résultats suggèrent une relation limitée entre l'activité prévue des INTI et les résultats, que les INTI soient associés au dolutégravir ou au darunavir boosté. Le mécanisme de ce phénomène n'est pas clair, mais il met en évidence les limites des algorithmes prédictifs.

## Implications

L'essai NADIA multicentrique de non-infériorité, factoriel deux par deux, randomisé ouvert, a montré qu'un régime TARV de deuxième intention contenant le dolutégravir associé à deux INTI était efficace et non inférieur au darunavir boosté par le ritonavir associé à deux

INTI, même chez les personnes présentant des mutations de résistance étendues aux INTI. Ces résultats viennent appuyer l'approche de santé publique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui recommande une large utilisation des schémas thérapeutiques à base de dolutégravir, même dans les contextes où les mutations de résistance aux INTI sont courantes et où les données sur la résistance ne sont pas disponibles au moment du changement de traitement. <sup>1</sup> L'étude a également montré que le ténofovir associé à la lamivudine était non inférieur à la zidovudine associée à la lamivudine en tant que traitement de deuxième intention. L'OMS recommande aux personnes prenant un traitement de première intention à base de ténofovir de passer à la zidovudine pour le traitement de deuxième intention. Ces résultats suggèrent que les lignes directrices de l'OMS pourraient être simplifiées pour recommander le maintien du ténofovir et de la lamivudine au moment du passage à un traitement de deuxième intention, ce qui pourrait également être préférable pour les clients, car la zidovudine est un médicament à prendre deux fois par jour.

## Références

1. Organisation mondiale de la santé. Mise à jour des recommandations sur les traitements antirétroviraux de première et de deuxième intention. Genève : juillet 2019. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf>