

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

Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. **Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study.** *Lancet.* 2020;396(10267):1994-2005.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32666-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32666-0)

Resumo do estudo

O estudo ATLAS-2M é um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, de fase 3b, de não inferioridade que avaliou a eficácia e segurança do tratamento de manutenção com cabotegravir mais rilpivirina intramusculares de ação prolongada administrado a cada oito semanas versus a cada quatro semanas em adultos vivendo com HIV.

Cenário de Estudo

- Locais de ensaios clínicos na Austrália, Argentina, Canadá, França, Alemanha, Itália, México, Rússia, África do Sul, Coreia do Sul, Espanha, Suécia e Estados Unidos da América.

Métodos

- Os participantes elegíveis foram inscritos em dois grupos. O primeiro grupo foi inscrito diretamente do estudo ATLAS, e o segundo grupo incluiu participantes recém-recrutados que receberam um regime antirretroviral (TARV) oral padrão de tratamento.
- O estudo ATLAS de fase 3 em andamento está comparando cabotegravir e rilpivirina de ação prolongada administrados a cada 4 semanas como terapia de manutenção com a TARV oral diária, e descobriu que cabotegravir mais rilpivirina não foi inferior à TARV oral na manutenção da supressão viral por 48 semanas.
 - Os participantes foram recrutados para o ATLAS-2M tanto do grupo de tratamento padrão oral quanto do grupo de ação prolongada do estudo ATLAS, após completar a fase de comparação de 52 semanas.

- Os indivíduos recém-recrutados devem ter recebido um regime de tratamento padrão oral ininterrupto de primeira ou segunda linha por pelo menos 6 meses, sem falha virológica anterior (≥ 400 cópias/mL) e não ter inibidores de transferência de fita de integrase (INSTI) ou mutações associadas à resistência de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI) conhecidos, exceto para K103N.
- Todos os participantes deveriam ter uma carga viral de HIV-1 de < 50 cópias/mL no início do estudo, e os participantes recém-recrutados deveriam ter pelo menos duas medições adicionais de carga viral de < 50 cópias/mL no ano anterior.
- Os participantes foram aleatoriamente designados (1:1) para receber dosagem de manutenção de cabotegravir mais rilpivirina de ação prolongada a cada 8 semanas (cabotegravir 600 mg mais rilpivirina 900 mg) ou a cada 4 semanas (cabotegravir 400 mg mais rilpivirina 600 mg). Ambos os agentes foram administrados separadamente como injeções únicas de 3 mL (a cada 8 semanas) ou 2 mL (a cada 4 semanas) no músculo glúteo.
- A randomização foi estratificada pela exposição anterior a cabotegravir mais rilpivirina (0 semanas, 1-24 semanas e > 24 semanas) para contabilizar os indivíduos que entraram no estudo ATLAS.
- Os participantes sem exposição anterior a cabotegravir mais rilpivirina receberam inicialmente 4 semanas de tratamento oral uma vez ao dia com cabotegravir 30 mg mais rilpivirina 25 mg para avaliar a tolerabilidade antes da administração de ação prolongada, seguido por injeções de carga iniciais (cabotegravir 600 mg mais rilpivirina 900 mg) antes das injeções de manutenção a cada 8 semanas ou a cada 4 semanas.
- O teste de resistência fenotípica e genotípica para a transcriptase reversa, protease e integrase do HIV-1 foi feito em caso de suspeita de falha virológica (SVF), definida como a visita anterior à falha virológica confirmada (CVF). Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de linha de base foram coletadas e avaliadas em indivíduos com falha virológica confirmada (CVF) por meio de testes genotípicos. A CVF foi definida como duas medições consecutivas de carga viral ≥ 200 cópias/mL.
- Um questionário na semana 48 avaliou a preferência dos participantes por cabotegravir mais rilpivirina a cada 8 semanas de dosagem versus 4 semanas de dosagem ou a dosagem oral diária anterior.
- Amostras de sangue para avaliação farmacocinética das concentrações plasmáticas de cabotegravir e rilpivirina foram coletadas antes da primeira injeção intramuscular e pré-dose em ambos os grupos nas semanas 8, 16, 24, 32, 40 e 48, ou na retirada.

- O endpoint primário de eficácia foi a proporção de participantes com carga viral ≥ 50 cópias/mL na semana 48. O principal endpoint secundário de eficácia foi a proporção de participantes com carga viral < 50 cópias/mL na semana 48.
- Outros endpoints de eficácia secundários incluíram a proporção de participantes com CVF na semana 48 e a incidência de resistência genotípica e fenotípica emergente do tratamento em participantes com CVF.
- Os endpoints secundários incluíram parâmetros farmacocinéticos plasmáticos para cabotegravir e rilpivirina de ação prolongada, preferência e segurança do regime, incluindo a incidência e gravidade dos eventos adversos após 48 semanas.
- A análise primária foi baseada na intenção de tratar a população exposta (ITT-E) e a margem de não inferioridade para cada dosagem de 8 semanas, em comparação com a dosagem de 4 semanas, foi estabelecida em 4%.

População de estudo e seguimento

- No total, 1.149 indivíduos foram submetidos a triagem entre outubro de 2017 e maio de 2018, dos quais 1.045 foram incluídos na população ITT-E; 522 no grupo a cada 8 semanas e 523 no grupo a cada 4 semanas.
- Os participantes eram em sua maioria brancos (73%), com idade mediana de 42 anos (intervalo interquartil [IQR] 34-50), 27% eram do sexo feminino ao nascer, e a contagem média de CD4+ no início do estudo era de 661 células/ μ L (IQR 508 –849).
- No geral, 37% dos participantes haviam recebido previamente cabotegravir mais rilpivirina de ação prolongada a cada 4 semanas no ATLAS, dos quais a maioria (65%) tinha > 24 semanas de exposição anterior.
- Ocorreram 78 descontinuações de tratamento no total, representando 7% dos participantes no grupo a cada 8 semanas e 8% no grupo a cada 4 semanas.
- As injeções foram administradas dentro dos 7 dias especificados pelo protocolo da visita planejada 98% do tempo no grupo de dosagem a cada 8 semanas e 99% do tempo no grupo de dosagem a cada 4 semanas.

Resultados de Eficácia

- Na semana 48, nove (2%) participantes no grupo de dosagem a cada 8 semanas e cinco (1%) no grupo de dosagem a cada 4 semanas tinham uma carga viral ≥ 50 cópias/mL, com uma diferença de tratamento ajustada em proporções de 0,8 (IC 95% -0,6-2,2), atendendo assim ao critério de não inferioridade pré-especificado do endpoint primário.
- Da mesma forma, o critério de não inferioridade foi atendido para o endpoint de eficácia secundária chave de carga viral < 50 cópias/mL, com 94% dos

participantes no grupo a cada 8 semanas e 93% no grupo a cada 4 semanas mantendo a supressão viral na semana 48 (diferença de tratamento ajustada em proporções 0,8; IC 95% -2,1-3,7).

- Houve dez casos de CVF até 48 semanas: oito no grupo a cada 8 semanas e dois no grupo a cada 4 semanas.
 - Sete desses participantes não tiveram exposição ao cabotegravir mais rilpivirina antes de se inscreverem no estudo. Os três participantes restantes com CVF (todos no grupo a cada 8 semanas) tiveram uma exposição cumulativa ao cabotegravir mais rilpivirina na visita de SVF por 16, 33 e 61 semanas, respectivamente.
 - Cinco dos oito participantes com CVF no grupo de dosagem a cada 8 semanas tinham mutações associadas à resistência a NNRTI à rilpivirina em amostras de PBMC de linha de base, isoladamente (n=4) ou em combinação com uma mutação associada à resistência principal a INSTI arquivada (n=1). Nenhum dos dois participantes a cada 4 semanas com CVF foram encontrados para abrigar mutações de INSTI ou NNRTI em relação à linha de base.
 - As concentrações plasmáticas de cabotegravir e rilpivirina para participantes com CVF estavam dentro da faixa de concentrações para a população geral do estudo no momento da SVF.
 - Nove em cada dez participantes com CVF alcançaram re-supressão viral em TARV oral com regimes baseados em inibidores de protease ou INSTI. Todos os nove participantes que tinham CVF e dados de fenótipo da integrase do INSTI disponíveis mantiveram a suscetibilidade fenotípica ao dolutegravir.

Outros desfechos secundários

- Os eventos adversos foram comuns, com 77% no grupo a cada 8 semanas e 84% no grupo a cada 4 semanas relatando pelo menos um evento adverso, excluindo reações no local da injeção (ISRs). No entanto, a maioria (91%) dos eventos adversos foram de grau 1 ou grau 2 em gravidade, e apenas 2% dos participantes descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.
- As ISRs, particularmente dor no local da injeção, foram os eventos adversos mais comuns.
 - Houve 5.659 ISRs no total, 44% das quais ocorreram na dosagem a cada 8 semanas, e 56% ocorreram na dosagem a cada 4 semanas.
 - No geral, ISRs ocorreram com 30% de todas as injeções no grupo a cada 8 semanas, com 76% dos participantes tendo pelo menos uma ISR (mediana 3, IQR 1-8). ISRs ocorreram com 20% de todas as injeções no

- grupo a cada 4 semanas, com 75% dos participantes experimentando pelo menos uma ISR (mediana 3, IQR 1-9).
- A gravidade e a duração das ISRs foram semelhantes em ambos os grupos, com a maioria sendo de grau 1 ou 2 (98%), e a maioria (86%) se resolvendo em 7 dias (mediana de 3 dias). A descontinuação por motivos relacionados à injeção ocorreu em 1% dos participantes no grupo a cada 8 semanas e 2% dos participantes no grupo a cada 4 semanas.
 - Menos participantes no grupo a cada 8 semanas com exposição anterior a cabotegravir mais rilpivirina no ATLAS relataram ISR após a primeira injeção, em comparação com aqueles sem exposição anterior (34% vs. 70%).
 - Os relatórios de ISR diminuíram com o tempo em ambos os grupos e, na semana 48, a proporção de participantes que relataram ISR foi semelhante nos dois grupos (20% em cada 8 semanas, 19% em cada grupo de 4 semanas).
- Na semana 48, as concentrações de cabotegravir eram aproximadamente dez vezes a concentração ajustada pela proteína de cabotegravir necessária para 90% de inibição do vírus (PA-IC₉₀) nos grupos a cada 8 semanas e 17 vezes a PA-IC₉₀ no grupo a cada 4 semanas. As concentrações de rilpivirina eram seis vezes as rilpivirina PA-IC₉₀ no grupo a cada 8 semanas e oito vezes a PA-IC₉₀ no grupo a cada 4 semanas.
 - Dos participantes pesquisados no grupo de dosagem de 8 semanas sem exposição anterior ao cabotegravir mais rilpivirina, 98% preferiram a dosagem a cada 8 semanas em vez da dosagem oral diária de cabotegravir mais rilpivirina. Dos participantes no grupo de dosagem de 8 semanas com exposição anterior ao cabotegravir mais rilpivirina, 94% dos entrevistados preferiram a dosagem a cada 8 semanas em vez da dosagem oral diária e a cada 4 semanas.

Análise crítica

O estudo randomizado, multicêntrico, aberto, de fase 3b e não inferioridade ATLAS-2M descobriu que o regime cabotegravir mais rilpivirina intramusculares de ação prolongada administrados a cada 8 semanas foi altamente eficaz e não inferior à dosagem a cada 4 semanas na manutenção da supressão viral após 48 semanas. Embora as ISRs tenham sido comuns, não houve diferenças significativas na segurança e tolerabilidade entre os dois grupos de dosagem. A maioria dos participantes no grupo de dosagem de 8 semanas preferiu esse esquema à dosagem oral ou a cada 4 semanas.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao interpretar os achados do estudo:

- A população do estudo foi recrutada predominantemente de países de alta renda, e mulheres grávidas ou amamentando foram excluídas, o que pode limitar a generalização desses resultados para as populações da África Subsaariana. O estudo também excluiu aqueles com mutações INSTI ou NNRTI conhecidas no início do estudo, o que limita ainda mais a generalização dos resultados de CVF em cenários de recursos limitados, onde a genotipagem inicial não é feita rotineiramente.
- O maior volume de injeção (3 mL) poderia explicar a maior proporção de ISRs em relação ao número de injeções administradas no grupo a cada 8 semanas em comparação com o grupo a cada 4 semanas. No entanto, esse achado deve ser considerado juntamente com o fato de que a dosagem a cada 8 semanas requer metade da frequência de injeção.
- Os participantes aderiram bem ao esquema de tratamento planejado, com poucas injeções administradas fora da janela de tratamento permitida (\pm 7 dias), e os poucos participantes com uma interrupção planejada na dosagem da injeção foram cobertos com ponte de cabotegravir mais rilpivirina oral. Resta saber se esse nível de adesão e cobertura pode ser mantido em cenários do mundo real.
- O desenho do estudo não permitiu o cegamento e a ausência de um grupo de controle de padrão de atendimento oral proíbe a comparação direta com a TARV oral. Portanto, os resultados foram inferidos por referência a outros estudos de fase 3 em andamento que revelaram a não inferioridade de cabotegravir mais rilpivirina de ação prolongada administrados a cada 4 semanas versus o tratamento padrão.
- O estudo envolveu indivíduos que alcançaram supressão viral por meio da adesão à TARV oral. Cabotegravir mais rilpivirina de ação prolongada pode ser uma opção mais atraente para aqueles que lutam para aderir à medicação diária; no entanto, essa população até agora foi excluída dos estudos desse regime.

Implicações

O estudo ATLAS-2M randomizado, multicêntrico, aberto, de fase 3b, de não inferioridade descobriu que o regime de cabotegravir mais rilpivirina intramusculares administrados a cada 8 semanas é tão eficaz e bem tolerado quanto a dosagem a cada 4 semanas para manter a supressão viral do HIV 1 e pode ser considerada uma alternativa terapêutica à TARV oral diária. O regime do estudo com dosagem a cada 8 semanas foi altamente preferido pelos participantes e tem o potencial de melhorar a conveniência do tratamento, adesão e qualidade de vida para pessoas que vivem com

HIV. Desde que este artigo foi publicado, a US Food and Drug Administration aprovou um regime combinado de cabotegravir mais rilpivirina de ação prolongada administrados a cada 4 semanas para terapia de manutenção, tornando-o o primeiro injetável de ação prolongada aprovado para TARV.¹ Embora as populações com desafios de adesão possam se beneficiar ao máximo da TARV de ação prolongada, elas ainda precisam ser incluídas nos ensaios clínicos de tais regimes, e o uso da TARV de longa duração em cenários de recursos limitados do mundo real requer um planejamento de implementação adicional. No entanto, a opção de uma forma de TARV de ação prolongada é um desenvolvimento importante e uma ferramenta adicional para fornecer cuidado centrado na pessoa que atenda às necessidades das pessoas que vivem com HIV.

Referência

- 1) U.S. Food and Drug Administration. *FDA Approves First Extended-Release, Injectable Drug Regimen for Adults Living with HIV*. FDA New Release; 21 de janeiro de 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-extended-release-injectable-drug-regimen-adults-living-hiv>

Esta sinopse do artigo foi escrita por Cassia Wells. Compartilhe sua opinião sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club enviando um e-mail para caw2208@columbia.edu.