

## 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

Overton E. T., 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)

### Résumé de l'étude

L'étude ATLAS-2M, un essai de non-infériorité randomisé multicentrique de phase 3b, mené en ouvert, a évalué l'efficacité et la sécurité du traitement d'entretien comprenant l'association cabotegravir et rilpivirine à longue durée d'action injectée en intramusculaire toutes les huit semaines par rapport à toutes les quatre semaines chez des adultes vivant avec le VIH.

#### Contexte de l'étude

- L'essai clinique s'est déroulé dans différents sites en Afrique du Sud, en Allemagne, en Australie, en Argentine, au Canada, en Corée du Sud, en Espagne, aux États-Unis, en France, en Italie, au Mexique, en Russie et en Suède.

#### Méthodes

- Les participants éligibles provenaient de deux groupes : le premier était composé de participants recrutés directement dans le cadre de l'étude ATLAS, et le second de nouveaux participants recevant un TARV en prises orales dans le cadre de soins standard.
- La phase 3 actuelle de l'étude ATLAS compare l'association cabotegravir et rilpivirine à longue durée d'action administrée toutes les 4 semaines en tant que traitement d'entretien au TARV en prises orales quotidiennes. D'après les résultats obtenus, l'association cabotegravir et rilpivirine s'est avérée non inférieure au TARV en ce qui concerne le maintien de la suppression de la charge virale pendant 48 semaines.
  - Les participants à l'étude ATLAS-2M proviennent du groupe recevant des soins standard en prises orales et du groupe recevant un traitement à

longue durée d'action de l'étude ATLAS. Ils ont été recrutés après avoir terminé la phase de comparaison de 52 semaines.

- Les nouvelles recrues doivent avoir reçu pendant au moins 6 mois sans interruption un traitement de première ou deuxième intention en prises orales en tant que soins standard. En outre, ils ne doivent pas avoir connu d'échec virologique ( $\geq 400$  copies/ml) ni de mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de transfert de brins de l'intégrase (INSTI) ou aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), sauf pour le K103N.
- Au début de l'étude, tous les participants doivent avoir une charge virale du VIH-1 de  $< 50$  copies/ml. En outre, au cours de l'année précédente, les nouvelles recrues doivent avoir effectué au moins deux mesures supplémentaires de la charge virale à  $< 50$  copies/ml.
- Les participants ont été répartis de façon aléatoire (selon un rapport 1:1) pour recevoir un traitement d'entretien comprenant l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action toutes les 8 semaines (600 mg de cabotégravir et 900 mg de rilpivirine) ou toutes les 4 semaines (400 mg de cabotégravir et 600 mg de rilpivirine). Les deux antirétroviraux ont été administrés séparément en injections uniques de 3 ml (toutes les 8 semaines) ou de 2 ml (toutes les 4 semaines) dans le muscle fessier.
- La randomisation a été stratifiée en fonction de la précédente exposition à l'association cabotégravir et rilpivirine (à 0 semaine, de 1 à 24 semaines et à  $> 24$  semaines) pour tenir compte des participants venant de l'étude ATLAS.
- Les participants n'ayant pas été exposés à l'association cabotégravir et rilpivirine ont d'abord reçu pendant 4 semaines un traitement « lead-in » en une prise orale quotidienne associant 30 mg de cabotégravir et 25 mg de rilpivirine afin d'évaluer leur tolérance avant d'administrer un traitement à longue durée d'action. Ils ont ensuite reçu des injections de charge initiales (600 mg de cabotégravir et 900 mg de rilpivirine), puis des injections d'entretien toutes les 8 ou 4 semaines.
- Un test de résistance phénotypique et génotypique pour l'intégrase, la protéase et la transcriptase inverse du VIH-1 a été effectué lors de toute suspicion d'échec virologique, c'est-à-dire pendant la visite précédant la confirmation de l'échec virologique. Des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de référence ont été collectées et évaluées chez les personnes dont l'échec virologique a été confirmé à l'aide d'un test génotypique. L'échec a été confirmé suite à deux mesures consécutives de la charge virale à  $\geq 200$  copies/ml.
- Au cours de la semaine 48, un questionnaire distribué aux participants a évalué leur préférence pour l'association cabotégravir et rilpivirine toutes les 8 semaines par rapport à toutes les 4 semaines ou au TARV en prises orales quotidiennes précédemment prescrit.

- Des échantillons de sang ont été prélevés dans les deux groupes aux semaines 8, 16, 24, 32, 40 et 48 au cours de tout retrait à des fins d'évaluation pharmacocinétique des concentrations plasmatiques de cabotégravir et de rilpivirine avant la première injection intramusculaire et avant la prise de médicaments.
- Le critère de jugement principal en matière d'efficacité était la proportion de participants avec une charge virale de  $\geq 50$  copies/ml à la semaine 48. Le critère de jugement secondaire en matière d'efficacité était la proportion de participants avec une charge virale de  $< 50$  copies/ml à la semaine 48.
- D'autres critères de jugement secondaire en matière d'efficacité comprenaient la proportion de participants avec un échec virologique confirmé à la semaine 48 et l'incidence d'une résistance génotypique et phénotypique apparue en cours de traitement chez les participants présentant un échec virologique confirmé.
- Les critères de jugement secondaire incluaient aussi les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques pour l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action, la sécurité du traitement et la préférence des participants en la matière, y compris l'incidence et la gravité des effets indésirables après 48 semaines.
- La principale analyse se fondait sur la population exposée en intention de traiter (ITT-E). Par ailleurs, la marge de non-infériorité pour la posologie toutes les 8 semaines par rapport à toutes les 4 semaines s'élevait à 4 %.

#### Population étudiée et suivi

- Entre octobre 2017 et mai 2018, 1 149 personnes ont été soumises à la procédure de recrutement. Parmi elles, 1 045 ont été intégrées à la population ITT-E, 522 au groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et 523 au groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.
- Les participants étaient principalement des personnes blanches (à 73 %). L'âge moyen était de 42 ans (écart interquartile : 34–50). À la naissance, 27 % étaient des femmes. Enfin, le taux moyen de CD4+ de référence était de 661 cellules/ $\mu$ l (écart interquartile : 508–849).
- Globalement, 37 % des participants avaient déjà reçu une association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action toutes les 4 semaines dans le cadre de l'étude ATLAS. La plupart (soit 65 %) avaient déjà été exposés à ce traitement pendant moins de 24 semaines.
- Au total, 78 abandons de traitement ont été enregistrés, ce qui représente 7 % des participants dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et 8 % dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.

- Les injections ont été effectuées dans les 7 jours suivant la visite prévue, conformément au protocole, dans 98 % des cas au sein du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et dans 99 % des cas au sein du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.

### Résultats de l'efficacité

- Au cours de la semaine 48, neuf participants (soit 2 %) du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et cinq participants (soit 1 %) du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines avaient une charge virale de  $\geq 50$  copies/ml, avec une différence de traitement ajustée de 0,8 (intervalle de confiance [IC] à 95 % ; 0,6-2,2). Ainsi, la condition de non-infériorité prédéfinie du critère de jugement principal était remplie.
- La condition de non-infériorité était également remplie pour le critère de jugement secondaire en matière d'efficacité selon lequel la charge virale devait être de  $< 50$  copies/ml : la suppression de la charge virale était confirmée à la semaine 48 chez 94 % des participants du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et chez 93 % des participants du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines (différence de traitement ajustée de 0,8 ; IC à 95 % ; 2,1-3,7).
- Au cours des 48 semaines, dix cas d'échec virologique ont été confirmés, huit dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et deux dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.
  - Parmi ces participants, sept n'avaient jamais été exposés à l'association cabotégravir et rilpivirine avant cette étude. Les trois participants restants dont l'échec virologique a été confirmé (appartenant tous au groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines) ont été exposés à l'association cabotégravir et rilpivirine au cours des visites pour suspicion d'échec virologique lors des semaines 16, 33 et 61, respectivement.
  - Les échantillons de PBMC de référence de cinq des huit participants du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines dont l'échec virologique a été confirmé ont indiqué la présence de mutations associées à la résistance aux INNTI pour le rilpivirine uniquement (n = 4) ou conjointement à une mutation associée à la résistance aux INSTI (n = 1). Aucune mutation de référence n'a été identifiée chez les deux participants du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines dont l'échec virologique a été confirmé.
  - Les concentrations plasmatiques de cabotégravir et rilpivirine chez les participants dont l'échec virologique a été confirmé étaient similaires à

celles de l'ensemble de la population étudiée lors des visites pour suspicion d'échec virologique.

- Sur les dix participants dont l'échec virologique a été confirmé, neuf ont atteint la suppression de leur charge virale grâce à un TARV en prises orales associé à des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs de transfert de brins de l'intégrase ou d'inhibiteurs de la protéase. L'ensemble de ces neuf participants dont l'échec virologique a été confirmé et pour lesquels des données étaient disponibles sur le phénotype de résistance aux INSTI de l'intégrase ont conservé une sensibilité phénotypique au dolutégravir.

L'étude ATLAS-2M, un essai de non-infériorité randomisé multicentrique de phase 3b, mené en ouvert, a évalué l'efficacité et la sécurité du traitement d'entretien comprenant l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action injectée en intramusculaire toutes les huit ou quatre semaines. Des adultes vivant avec le VIH ayant atteint la suppression de leur charge virale ont été recrutés et randomisés pour recevoir l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action injectée en intramusculaire toutes les huit ou quatre semaines. La précédente étude ATLAS avait prouvé que l'association cabotégravir et rilpivirine administrée toutes les quatre semaines était non inférieure à un traitement antirétroviral (TARV) en prises orales quotidiennes proposé en tant que traitement d'entretien. Le principal critère d'efficacité étudié concernait le maintien de la suppression de la charge virale après 48 semaines. L'association cabotégravir et rilpivirine administrée toutes les 8 semaines s'est avérée non inférieure au même traitement administré toutes les 4 semaines en ce qui concerne le maintien de la suppression de la charge virale, tout en permettant d'obtenir des résultats similaires en matière de sécurité et de tolérance. Les participants ont largement préféré la posologie toutes les 8 semaines par rapport à toutes les 4 semaines ou au TARV en prises orales quotidiennes. Comme les résultats obtenus le suggèrent, l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action administrée toutes les huit semaines devrait être considérée comme une alternative au TARV en tant que traitement d'entretien et devrait contribuer à orienter davantage les soins vers les patients.

## Article

Overton E. T., 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)

## Résumé de l'étude

L'étude ATLAS-2M, un essai de non-infériorité randomisé multicentrique de phase 3b, mené en ouvert, a évalué l'efficacité et la sécurité du traitement d'entretien comprenant l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action injectée en intramusculaire toutes les huit semaines par rapport à toutes les quatre semaines chez des adultes vivant avec le VIH.

### Contexte de l'étude

- L'essai clinique s'est déroulé dans différents sites en Afrique du Sud, en Allemagne, en Australie, en Argentine, au Canada, en Corée du Sud, en Espagne, aux États-Unis, en France, en Italie, au Mexique, en Russie et en Suède.

### Méthodes

- Les participants éligibles provenaient de deux groupes : le premier était composé de participants recrutés directement dans le cadre de l'étude ATLAS, et le second de nouveaux participants recevant un TARV en prises orales dans le cadre de soins standard.
- La phase 3 actuelle de l'étude ATLAS compare l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action administrée toutes les 4 semaines en tant que traitement d'entretien au TARV en prises orales quotidiennes. D'après les résultats obtenus, l'association cabotégravir et rilpivirine s'est avérée non inférieure au TARV en ce qui concerne le maintien de la suppression de la charge virale pendant 48 semaines.
  - Les participants à l'étude ATLAS-2M proviennent du groupe recevant des soins standard en prises orales et du groupe recevant un traitement à longue durée d'action de l'étude ATLAS. Ils ont été recrutés après avoir terminé la phase de comparaison de 52 semaines.
- Les nouvelles recrues doivent avoir reçu pendant au moins 6 mois sans interruption un traitement de première ou deuxième intention en prises orales en tant que soins standard. En outre, ils ne doivent pas avoir connu d'échec virologique ( $\geq 400$  copies/ml) ni de mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de transfert de brins de l'intégrase (INSTI) ou aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), sauf pour le K103N.
- Au début de l'étude, tous les participants doivent avoir une charge virale du VIH-1 de  $< 50$  copies/ml. En outre, au cours de l'année précédente, les nouvelles recrues doivent avoir effectué au moins deux mesures supplémentaires de la charge virale à  $< 50$  copies/ml.

- Les participants ont été répartis de façon aléatoire (selon un rapport 1:1) pour recevoir un traitement d'entretien comprenant l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action toutes les 8 semaines (600 mg de cabotégravir et 900 mg de rilpivirine) ou toutes les 4 semaines (400 mg de cabotégravir et 600 mg de rilpivirine). Les deux antirétroviraux ont été administrés séparément en injections uniques de 3 ml (toutes les 8 semaines) ou de 2 ml (toutes les 4 semaines) dans le muscle fessier.
- La randomisation a été stratifiée en fonction de la précédente exposition à l'association cabotégravir et rilpivirine (à 0 semaine, de 1 à 24 semaines et à > 24 semaines) pour tenir compte des participants venant de l'étude ATLAS.
- Les participants n'ayant pas été exposés à l'association cabotégravir et rilpivirine ont d'abord reçu pendant 4 semaines un traitement « lead-in » en une prise orale quotidienne associant 30 mg de cabotégravir et 25 mg de rilpivirine afin d'évaluer leur tolérance avant d'administrer un traitement à longue durée d'action. Ils ont ensuite reçu des injections de charge initiales (600 mg de cabotégravir et 900 mg de rilpivirine), puis des injections d'entretien toutes les 8 ou 4 semaines.
- Un test de résistance phénotypique et génotypique pour l'intégrase, la protéase et la transcriptase inverse du VIH-1 a été effectué lors de toute suspicion d'échec virologique, c'est-à-dire pendant la visite précédant la confirmation de l'échec virologique. Des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de référence ont été collectées et évaluées chez les personnes dont l'échec virologique a été confirmé à l'aide d'un test génotypique. L'échec a été confirmé suite à deux mesures consécutives de la charge virale à  $\geq 200$  copies/ml.
- Au cours de la semaine 48, un questionnaire distribué aux participants a évalué leur préférence pour l'association cabotégravir et rilpivirine toutes les 8 semaines par rapport à toutes les 4 semaines ou au TARV en prises orales quotidiennes précédemment prescrit.
- Des échantillons de sang ont été prélevés dans les deux groupes aux semaines 8, 16, 24, 32, 40 et 48 au lors de tout retrait à des fins d'évaluation pharmacocinétique des concentrations plasmatiques de cabotégravir et de rilpivirine avant la première injection intramusculaire et avant la prise de médicaments.
- Le critère de jugement principal en matière d'efficacité était la proportion de participants avec une charge virale de  $\geq 50$  copies/ml à la semaine 48. Le critère de jugement secondaire en matière d'efficacité était la proportion de participants avec une charge virale de  $< 50$  copies/ml à la semaine 48.
- D'autres critères de jugement secondaire en matière d'efficacité comprenaient la proportion de participants avec un échec virologique confirmé à la semaine 48

et l'incidence d'une résistance génotypique et phénotypique apparue en cours de traitement chez les participants présentant un échec virologique confirmé.

- Les critères de jugement secondaire incluaient aussi les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques pour l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action, la sécurité du traitement et la préférence des participants en la matière, y compris l'incidence et la gravité des effets indésirables après 48 semaines.
- La principale analyse se fondait sur la population exposée en intention de traiter (ITT-E). Par ailleurs, la marge de non-infériorité pour la posologie toutes les 8 semaines par rapport à toutes les 4 semaines s'élevait à 4 %.

#### Population étudiée et suivi

- Entre octobre 2017 et mai 2018, 1 149 personnes ont été soumises à la procédure de recrutement. Parmi elles, 1 045 ont été intégrées à la population ITT-E, 522 au groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et 523 au groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.
- Les participants étaient principalement des personnes blanches (à 73 %). L'âge moyen était de 42 ans (écart interquartile : 34–50). À la naissance, 27 % étaient des femmes. Enfin, le taux moyen de CD4+ de référence était de 661 cellules/ $\mu$ l (écart interquartile : 508–849).
- Globalement, 37 % des participants avaient déjà reçu une association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action toutes les 4 semaines dans le cadre de l'étude ATLAS. La plupart (soit 65 %) avaient déjà été exposés à ce traitement pendant moins de 24 semaines.
- Au total, 78 abandons de traitement ont été enregistrés, ce qui représente 7 % des participants dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et 8 % dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.
- Les injections ont été effectuées dans les 7 jours suivant la visite prévue, conformément au protocole, dans 98 % des cas au sein du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et dans 99 % des cas au sein du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.

#### Résultats de l'efficacité

- Au cours de la semaine 48, neuf participants (soit 2 %) du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et cinq participants (soit 1 %) du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines avaient une charge virale de  $\geq 50$  copies/ml, avec une différence de traitement ajustée de 0,8 (intervalle de



confiance [IC] à 95 % ; 0,6-2,2). Ainsi, la condition de non-infériorité prédéfinie du critère de jugement principal était remplie.

- La condition de non-infériorité était également remplie pour le critère de jugement secondaire en matière d'efficacité selon lequel la charge virale devait être de < 50 copies/ml : la suppression de la charge virale était confirmée à la semaine 48 chez 94 % des participants du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et chez 93 % des participants du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines (différence de traitement ajustée de 0,8 ; IC à 95 % ; 2,1-3,7).
- Au cours des 48 semaines, dix cas d'échec virologique ont été confirmés, huit dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et deux dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.
  - Parmi ces participants, sept n'avaient jamais été exposés à l'association cabotégravir et rilpivirine avant cette étude. Les trois participants restants dont l'échec virologique a été confirmé (appartenant tous au groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines) ont été exposés à l'association cabotégravir et rilpivirine au cours des visites pour suspicion d'échec virologique lors des semaines 16, 33 et 61, respectivement.
  - Les échantillons de PBMC de référence de cinq des huit participants du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines dont l'échec virologique a été confirmé ont indiqué la présence de mutations associées à la résistance aux INNTI pour le rilpivirine uniquement (n = 4) ou conjointement à une mutation associée à la résistance aux INSTI (n = 1). Aucune mutation de référence n'a été identifiée chez les deux participants du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines dont l'échec virologique a été confirmé.
  - Les concentrations plasmatiques de cabotégravir et rilpivirine chez les participants dont l'échec virologique a été confirmé étaient similaires à celles de l'ensemble de la population étudiée lors des visites pour suspicion d'échec virologique.
  - Sur les dix participants dont l'échec virologique a été confirmé, neuf ont atteint la suppression de leur charge virale grâce à un TARV en prises orales associé à des schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs de transfert de brins de l'intégrase ou d'inhibiteurs de la protéase. L'ensemble de ces neuf participants dont l'échec virologique a été confirmé et pour lesquels des données étaient disponibles sur le phénotype de résistance aux INSTI de l'intégrase ont conservé une sensibilité phénotypique au dolutégravir.

## Résultats secondaires

- Des effets indésirables ont été couramment observés : 77 % des participants du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et 84 % des participants du groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines ont signalé au moins un effet indésirable, à l'exception des réactions au point d'injection. Toutefois, la majorité des effets indésirables (soit 91 %) se situaient au degré 1 ou 2 de gravité, et seulement 2 % des participants ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable.
- Les réactions au point d'injection, en particulier des douleurs, représentaient les effets indésirables les plus courants.
  - Au total, 5 659 réactions au point d'injection ont été signalées, 44 % dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et 56 % dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.
  - Globalement, les réactions au point d'injection sont survenues dans 30 % de toutes les injections administrées au groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines, dont 76 % des participants ont signalé au moins une réaction au point d'injection (moyenne de 3 ; écart interquartile : 1-8). Les réactions au point d'injection sont survenues dans 20 % de toutes les injections administrées au groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines, dont 75 % des participants ont signalé au moins une réaction au point d'injection (moyenne de 3 ; écart interquartile : 1-9).
  - La gravité et la durée des réactions au point d'injection étaient similaires dans les deux groupes : la majorité était de degré 1 ou 2 (soit 98 %), et la plupart (soit 86 %) ont disparu sous 7 jours (3 jours en moyenne). L'abandon du traitement pour cause de réactions au point d'injection a été enregistré chez 1 % des participants dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et 2 % des participants dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.
  - Après la première injection, moins de participants du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines qui avaient déjà reçu l'association cabotégavir et rilpivirine dans le cadre de l'étude ATLAS ont signalé des réactions au point d'injection, par rapport à ceux qui n'avaient jamais reçu ce traitement (soit 34 % contre 70 %).
  - Dans les deux groupes, le signalement de réactions au point d'injection a diminué dans le temps. À la semaine 48, la proportion de participants signalant de telles réactions était similaire dans les deux groupes (20 %

dans celui recevant le traitement toutes les 8 semaines contre 19 % dans celui recevant le traitement toutes les 4 semaines).

- À la semaine 48, les concentrations de cabotégravir correspondaient à environ 10 fois la concentration de cabotégravir ajustée aux protéines requises pour 90 % d'inhibition du virus (PA-IC<sub>90</sub>) dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et à 17 fois la concentration PA-IC<sub>90</sub> dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines. Les concentrations de rilpivirine correspondaient à six fois la concentration de rilpivirine PA-IC<sub>90</sub> dans le groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines et à huit fois la concentration PA-IC<sub>90</sub> dans le groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines.
- Parmi les participants étudiés du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines qui n'avaient pas été exposés à l'association cabotégravir et rilpivirine, 98 % ont préféré recevoir le traitement toutes les 8 semaines au lieu d'une association cabotégravir et rilpivirine en prises orales quotidiennes. Parmi les participants du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines qui avaient été exposés à l'association cabotégravir et rilpivirine, 94 % des personnes étudiées ont préféré recevoir le traitement toutes les 8 semaines au lieu de toutes les 4 semaines ou d'une association cabotégravir et rilpivirine en prises orales quotidiennes.

## Analyse critique

L'étude ATLAS-2M de non-infériorité randomisée multicentrique de phase 3b, menée en ouvert, a démontré que l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action injectée en intramusculaire toutes les 8 semaines était beaucoup plus efficace et non inférieure par rapport à un traitement toutes les 4 semaines en ce qui concerne le maintien de la suppression de la charge virale après 48 semaines. Malgré des réactions courantes au point d'injection, aucune différence importante n'a été identifiée en matière de sécurité et de tolérance entre les deux groupes. La plupart des participants du groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines ont largement préféré cette posologie par rapport à toutes les 4 semaines ou au traitement en prises orales.

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

- La population étudiée a été principalement recrutée dans des pays à revenu élevé et les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclues, ce qui peut limiter la généralisation des résultats obtenus aux populations vivant en Afrique subsaharienne. L'étude a également exclu dès le début les personnes présentant des mutations connues des INSTI ou des INNTI, ce qui limite davantage la

généralisation des résultats des échecs virologiques confirmés dans les contextes aux ressources limitées où le génotypage de référence n'est pas effectué régulièrement.

- La quantité d'injection plus importante (soit 3 ml) pourrait expliquer la plus grande proportion de réactions au point d'injection par rapport au nombre d'injections administrées au groupe recevant le traitement toutes les 8 semaines comparé au groupe recevant le traitement toutes les 4 semaines. Toutefois, ce résultat doit être mis en parallèle du fait que la fréquence d'injection est diminuée par deux dans le cadre du traitement administré toutes les 8 semaines.
- Les participants ont bien observé le calendrier de traitement prévu. Seulement quelques injections ont été effectuées en dehors de la période autorisée (soit  $\pm 7$  jours). En outre, les quelques participants pour lesquels une interruption des injections était prévue ont reçu une dose orale de cabotégravir et rilpivirine dans l'intervalle. Il reste encore à observer si ce niveau d'observance et de couverture peut être conservé en situation réelle.
- Le plan de l'étude ne permettait pas d'appliquer de technique en aveugle. L'absence d'un groupe témoin recevant des soins standard en prises orales ne permet pas de comparer les résultats obtenus avec un TARV en prises orales. Par conséquent, les résultats ont été déduits en se référant à d'autres essais actuels de phase 3 qui n'ont trouvé aucune non-infériorité de l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action administrée toutes les 4 semaines par rapport aux soins standard.
- Dans le cadre de cette étude ont été recrutés des participants ayant atteint la suppression de leur charge virale en observant un TARV en prises orales. L'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action peut constituer une option plus attrayante pour les personnes ne réussissant pas à observer un traitement quotidien. Cependant, cette population a été exclue depuis longtemps des études sur ce schéma thérapeutique.

## Implications

L'étude ATLAS-2M de non-infériorité randomisée multicentrique de phase 3b, menée en ouvert, a démontré que l'association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action injectée en intramusculaire toutes les 8 semaines est tout aussi efficace et bien tolérée qu'un traitement toutes les 4 semaines en ce qui concerne le maintien de la suppression de la charge virale et qu'elle pourrait être considérée comme une alternative thérapeutique à un TARV en prises orales quotidiennes. Largement préféré par les participants, le schéma thérapeutique administré toutes les 8 semaines est susceptible d'améliorer la commodité du traitement, son observance et la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH. Depuis la publication de cet

article, la Food and Drug Administration aux États-Unis a approuvé un schéma thérapeutique composé d'une association cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action administré toutes les 4 semaines en tant que traitement d'entretien. Il s'agit du premier TARV injectable à longue durée d'action à être validé<sup>1</sup>. Bien que les populations ayant des problèmes d'observance soient susceptibles de tirer le plus de bénéfices d'un TARV à longue durée d'action, elles doivent encore être incluses dans des essais cliniques de tels schémas thérapeutiques. En outre, le recours à un TARV à longue durée d'action en situation réelle dans des contextes aux ressources limitées nécessite une planification accrue pour en garantir la mise en œuvre. Toutefois, un TARV à longue durée d'action est un développement important et un outil supplémentaire pour fournir des soins orientés vers les patients répondant aux besoins des personnes vivant avec le VIH.

## Référence

- 1) Food and Drug Administration, États-Unis, *FDA Approves First Extended-Release, Injectable Drug Regimen for Adults Living with HIV*, nouveau communiqué de la FDA en date du 21 janvier 2021, disponible à l'adresse suivante : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-extended-release-injectable-drug-regimen-adults-living-hiv>

*Le résumé de cet article a été rédigé par Cassia Wells. N'hésitez pas à donner votre avis sur cet article ou à suggérer un nouvel article pour le Journal Club en lui envoyant un courriel à l'adresse suivante : [caw2208@columbia.edu](mailto:caw2208@columbia.edu).*