

Club de lecture de l'ICAP

Le Club de lecture de l'ICAP est conçu pour informer le personnel et les collègues de l'ICAP 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

Ombajo LA, Penner J, Nkuranga J, et al. **Passage au dolutégravir en deuxième intention pour le traitement de l'infection par le VIH.** *N Engl J Med.* 2023;388(25):2349-2359.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2210005>

Résumé de l'étude

L'étude du passage au dolutégravir en deuxième intention était un essai de non-infériorité ouvert, randomisé et contrôlé, dont le but était d'évaluer l'efficacité du passage d'adultes qui présentaient une suppression de la charge virale et sous traitement antirétroviral (TARV) de deuxième intention à base d'un inhibiteur de protéase (IP) boosté par le ritonavir à un TARV à base de dolutégravir, sans informations sur le génotype.

Cadre d'étude

- Quatre sites de traitement du VIH au Kenya.

Méthodes

- Les adultes vivant avec le VIH étaient éligibles s'ils étaient âgés de ≥ 18 ans, s'ils recevaient un TARV de deuxième intention contenant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un IP boosté par le ritonavir depuis au moins 24 semaines, et s'ils présentaient une charge virale (CV) < 50 copies/ml au moins 12 semaines avant l'enrôlement et au moment de l'enrôlement. Les femmes qui ne sont pas enceintes en âge de procréer devaient utiliser une contraception efficace.
- Les principaux critères d'exclusion étaient une exposition antérieure à un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (INSTI), la grossesse ou l'allaitement, et des conditions de base qui entraîneraient un changement de schéma thérapeutique, notamment une maladie rénale ou hépatique avancée et des anomalies lipidiques de grade 3 ou 4.
- Les participants ont été répartis de manière aléatoire (1:1) pour passer au dolutégravir ou pour poursuivre leur traitement à base d'IP boosté par le ritonavir. L'INTI de base a été maintenu dans les deux groupes.
 - Le dolutégravir a été administré une fois par jour selon l'un des schémas thérapeutiques suivants : en un seul comprimé de 50 mg, avec un comprimé distinct de zidovudine-lamivudine coformulé (à des doses respectives de 300 mg et 150 mg) administré deux fois par jour ; en un seul comprimé coformulé de fumarate de dolutégravir-lamivudine-ténofovir disoproxil (à des doses respectives de 50 mg, 300

- mg et 300 mg) administré une fois par jour ; ou en un seul comprimé coformulé d'abacavir-dolutégravir-lamivudine (à des doses de 600 mg, 50 mg et 300 mg) administré une fois par jour.
- L'IP boosté par le ritonavir a été administré selon l'un des schémas thérapeutiques suivants : sous forme de coformulation lopinavir boosté par le ritonavir (à des doses respectives de 50 mg et 200 mg) en deux comprimés administrés deux fois par jour ; sous forme de coformulation atazanavir boosté par le ritonavir (à des doses respectives de 100 mg et 300 mg) en un comprimé administré une fois par jour, en association avec des INTI en tant que coformulation zidovudine-lamivudine (à des doses respectives de 300 mg et 150 mg) en un comprimé administré deux fois par jour ; sous forme de coformulation fumarate de ténofovir disoproxil-lamivudine (à des doses respectives de 300 mg et 300 mg) en un comprimé administré une fois par jour ; ou sous forme de coformulation abacavir-lamivudine (à des doses de 600 mg et 300 mg) en un comprimé administré une fois par jour.
 - Les visites étaient prévues aux semaines 4, 12, 24, 36 et 48. L'observance du traitement a été évaluée à chaque visite et une observance adéquate a été définie comme la prise d'au moins 95 % des comprimés, selon le nombre de comprimés.
 - Des tests de grossesse ont été effectués à chaque visite pour les femmes en âge de procréer. Les femmes étant tombées enceintes ont été retirées de l'essai et ont fait l'objet d'un suivi afin de documenter l'issue de la grossesse.
 - La numération des CD4, la glycémie à jeun et les taux de lipides à jeun ont été mesurés au moment de l'inscription, à 24 semaines et à 48 semaines.
 - La VL a été mesurée aux semaines 4, 12, 24 et 48. Les participants dont la CV était ≥ 50 copies/ml ont reçu des conseils intensifs et ont subi des tests répétés.
 - Le critère d'évaluation principal était l'échec virologique à la semaine 48, défini comme deux CV consécutives de ≥ 50 copies/ml. Des tests génotypiques de résistance ont été effectués chez les participants présentant une CV > 400 copies/ml.
 - Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la réussite du traitement, définie comme une CV < 50 copies/ml à 48 semaines, et les résultats relatifs à l'innocuité, y compris les événements indésirables cliniques et de laboratoire, la variation du taux de glycémie à jeun, la variation des variables lipidiques à jeun et la variation du poids.
 - L'analyse du paramètre primaire d'efficacité a été réalisée dans la population exposée en intention de traiter, qui comprenait tous les participants ayant fait l'objet de randomisation et ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.
 - La marge de non-infériorité pour la différence entre les groupes dans le pourcentage de participants ayant satisfait le critère d'évaluation primaire était de 4 %.
 - Une analyse du paramètre d'efficacité secondaire de l'échec du traitement a été réalisée en utilisant un seuil de CV ≥ 200 copies/ml et une marge de non-infériorité de -10 %.
 - La population traitée selon le protocole a exclu les participants dont les valeurs de la CV n'étaient pas disponibles à la semaine 48 en raison de l'arrêt du médicament à l'essai pour des raisons autres que le manque d'efficacité, les violations de l'enrôlement, ou qui ont fait preuve de toute violation du protocole susceptible d'affecter l'évaluation de l'efficacité.

- La population retenue pour l'analyse de l'innocuité comprenait tous les participants ayant reçu au moins une dose du médicament à l'essai.

Population de l'étude et suivi

- De février à septembre 2020, l'éligibilité de 1 114 personnes a été évaluée et 795 personnes ont fait l'objet de randomisation, dont 398 participants affectés au groupe dolutégravir et 397 au groupe IP boosté par le ritonavir.
- Les caractéristiques de base étaient équilibrées entre les deux groupes d'essai. Les participants avaient un âge médian de 46 ans (entre 19 et 74 ans), 66,2 % étaient des femmes et 100 % étaient noirs. Ils présentaient un taux médian de CD4 de 423 cellules/mm³ (écart interquartile [EI] égal à 306 à 589) et suivaient un traitement par IP boosté par le ritonavir depuis 5,4 ans en moyenne (EI égal 3,2 à 7,7).
- Les INTI combinés comprenaient du fumarate de ténofovir disoproxil-lamivudine chez 52,8 % des participants, la zidovudine-lamivudine chez 42,7 % et l'abacavir-lamivudine chez 4,4 %.
- Le traitement par IP de base boosté par le ritonavir était l'atazanavir boosté par le ritonavir chez 79,4 % des participants et le lopinavir boosté par le ritonavir chez 20,6 % des participant.
- L'observance a été jugée adéquate chez 95,2 % des participants (95,5 % des participants du groupe dolutégravir et 94,9 % de ceux du groupe IP boosté par le ritonavir).

Paramètres d'efficacité

- Dans la population exposée en intention de traiter, l'échec virologique défini par le protocole à 48 semaines est survenu chez 5,0 % des participants du groupe dolutégravir et chez 5,1 % des participants du groupe IP boosté par le ritonavir (différence, -0,04 % ; intervalle de confiance à 95 % [IC], -3,1 à 3,0), un résultat qui a satisfait au critère de non-infériorité pour le critère d'évaluation principal.
- Le critère de non-infériorité a également été satisfait dans la population traitée selon le protocole et dans l'analyse secondaire prédéfinie de l'échec du traitement qui a utilisé un seuil de CV de ≥ 200 copies/ml.
- Dans l'analyse de la réussite du traitement, 90,4 % des participants du groupe dolutégravir et 91,9 % des participants du groupe IP boosté par le ritonavir présentaient une CV < 50 copies/ml à 48 semaines (différence, -1,5 points de pourcentage ; IC à 95 %, - 5,4 à 2,5).
- La réponse virologique était similaire dans tous les sous-groupes, y compris les groupes définis en fonction du sexe, des INTI et de l'IP initial boosté par le ritonavir.
- Dans le groupe dolutégravir, 19 des 20 participants présentant un échec virologique défini par le protocole avaient une CV < 200 copies/ml et aucun échantillon n'a été amplifié pour les tests génotypiques de résistance. Dans le groupe IP boosté par le ritonavir, 3 des 20 participants présentant un échec virologique défini par le protocole ont connu une amplification réussie : 1 ne présentait aucune mutation et 2 présentaient des mutations de résistance aux INTI et aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sans mutations de résistance aux IP.

Paramètres d'évaluation de l'innocuité

- Il y a eu 64 événements indésirables de grade 3 ou 4, 4 événements ayant conduit à l'arrêt du traitement (1 dans le groupe dolutégravir et 3 dans le groupe IP boosté par le ritonavir), 16 événements indésirables graves et 6 décès ; aucun des décès n'a été considéré comme étant lié au médicament.
- La répartition des événements indésirables était équilibrée entre les deux groupes.
- La variation du taux de cholestérol total par rapport aux valeurs initiales était de -6,8 % dans le groupe dolutégravir et de -1,4 % dans le groupe IP boosté par le ritonavir ($p < 0,001$).
- La variation du taux de glycémie à jeun était de -9,1 % dans le groupe dolutégravir et de -11,1 % dans le groupe PI boosté par le ritonavir ; la prise de poids médiane était de 1,5 kg (EI, -1,0 à 4,0) dans le groupe dolutégravir et de 1,0 kg (EI, -1,5 à 3,0) dans le groupe PI boosté par le ritonavir, soit des augmentations de l'indice de masse corporelle de 2,1 % et de 1,3 %, respectivement ($p = 0,02$).
- Huit participantes (5 du groupe dolutégravir et 3 du groupe IP boosté par le ritonavir) ont été retirées de l'essai en raison de grossesse. Il y a eu 2 fausses couches au cours du premier trimestre, 1 dans chaque groupe. Six grossesses ont abouti à des accouchements sans complications et à des naissances vivantes à terme sans malformations congénitales.

Analyse critique

Cet essai de non-infériorité ouvert, randomisé et contrôlé a révélé que le passage d'un traitement à base d'IP boosté par le ritonavir à un traitement à base de dolutégravir sans connaissance du génotype n'était pas inférieur à la poursuite du traitement à base d'IP boosté par le ritonavir comme TARV de deuxième intention chez les adultes présentant une suppression virale. L'observance du traitement et les profils d'innocuité étaient similaires dans les deux groupes.

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

- Les résultats du génotype suggèrent que l'échec du traitement parmi les participants à l'essai était dû à une non-observance du traitement plutôt qu'à une résistance. Cependant, l'essai a utilisé des critères stricts en matière de CV avec un seuil de 50 copies/ml. Ces résultats pourraient ne pas être généralisables aux programmes nationaux qui utilisent un seuil de CV de > 1000 copies/ml. L'offre de conseils d'observance renforcés à tous les participants dont la CV est détectable est conforme aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et a permis aux personnes présentant un risque d'échec du traitement et de développement possible de mutations de résistance d'être identifiées précocement et soutenues pour assurer l'observance et la suppression virale.
- L'essai n'a pas porté sur les enfants ou les adolescents, et seulement 13,9 % des participants étaient âgés de moins de 35 ans, ce qui limite la généralisation de ces résultats dans les tranches d'âge plus jeunes.

- Seuls des participants n'ayant jamais reçu d'INSTI ont participé à l'essai. Cependant, le dolutégravir faisant désormais partie des traitements de première intention dans la plupart des pays, cette population devrait diminuer en taille.

Implications

Cet essai de non-infériorité ouvert, randomisé et contrôlé a démontré que les adultes ayant connu une suppression virale sous TARV de deuxième intention à base d'IP boosté par le ritonavir pourraient passer en toute sécurité à un traitement à base de dolutégravir sans informations sur leur génotype. Les traitements à base de dolutégravir présentent de nombreux avantages, notamment un profil d'effets secondaires favorable, un nombre réduit de comprimés, un risque moins élevé d'interactions médicamenteuses et des coûts inférieurs à ceux des traitements à base d'IP. Cet essai vient s'ajouter au nombre croissant de preuves de l'efficacité des traitements à base de dolutégravir en tant que TARV de deuxième intention et soutient le passage à des traitements de deuxième intention dans des contextes où il n'est pas possible d'effectuer des tests de génotypage.