

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

Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. **Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial.** *Lancet.* 2022; 399(10337):1779-1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00538-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00538-4)

Résumé de l'étude

L'essai 084 du Réseau pour les Essais de Prévention du VIH (HPTN) 084 était un essai de phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé, qui comparait l'innocuité et l'efficacité du cabotégravir injectable à action prolongée (CAB-LA) à la prise quotidienne de fumarate de ténofovir disoproxil-emtricitabine (TDF-FTC) par voie orale comme prophylaxie HIV pré-exposition (PrEP) chez les femmes.

Cadre d'étude

- Vingt sites de recherche clinique au Botswana, en Eswatini, au Kenya, au Malawi, en Afrique du Sud, en Ouganda et au Zimbabwe.

Méthodes

- Des personnes étaient éligibles pour y participer si elles s'étaient vues assignées le sexe féminin à la naissance, étaient âgées de 18 à 45 ans ; avaient déclaré ≥ 2 épisodes de contacts vaginaux au cours des 30 derniers jours, étaient à risque d'infection par le VIH sur la base d'un score de risque, et acceptaient d'utiliser une méthode contraceptive réversible à action prolongée. En outre, toutes les participantes étaient tenues d'avoir des résultats de test VIH non réactifs avec un test rapide d'anticorps et un test antigène-anticorps en laboratoire, ainsi qu'un ARN VIH indétectable ≤ 14 jours avant l'enrôlement.
- Les participantes étaient exclues si elles étaient enceintes ou allaitaient, si elles souffraient d'une maladie rénale, hépatique ou cardiovasculaire importante, si elles avaient des antécédents de convulsions, de coagulopathie ou d'allergie à l'un des produits à l'étude, ou si elles avaient déjà participé à un essai de vaccin contre le VIH ou d'anticorps monoclonaux.
- Les participantes ont été réparties au hasard (1:1) pour recevoir soit du cabotégravir actif avec du TDF-FTC placebo (groupe cabotégravir), soit du TDF-FTC actif avec du cabotégravir placebo (groupe TDF-FTC).
- L'essai s'est déroulé en trois phases :
 1. Phase initiale des comprimés oraux : les participantes ont reçu deux comprimés oraux à goût masqué (un actif et un placebo) par jour pendant 5 semaines. Le cabotégravir actif était administré sous la forme d'un comprimé de 30 mg, et le TDF-FTC actif était administré sous la forme d'une association à dose fixe de 300 mg de

- TDF plus 200 mg de FTC. Les participantes dont le taux d'observance était d'au moins 50 % par décompte de comprimés et dont les résultats de laboratoire acceptables en matière d'innocuité ont été autorisées à passer à la phase suivante.
2. Phase d'injection : les participantes ont reçu une injection intramusculaire au début de la phase, une deuxième injection 4 semaines plus tard, puis des injections toutes les 8 semaines jusqu'à la 185^e semaine. Le CAB-LA a été administré sous la forme d'injection intramusculaire dans la fesse unique de 3 ml contenant 600 mg de cabotégravir. Le placebo du CAB-LA était une émulsion de graisse injectable similaire sur le plan visuel. Les participantes ont également reçu des comprimés oraux (TDF-FTC ou placebo).
 3. Phase finale : les participantes ont reçu quotidiennement du TDF-FTC en étude ouverte pendant 48 semaines, en commençant huit semaines après la dernière injection, afin de poursuivre la couverture de la PrEP VIH pendant la phase finale, lorsque les concentrations plasmatiques de cabotégravir étaient en phase terminal de déclin.
- Les évaluations ont été effectuées aux semaines 2 et 4 pendant la phase initiale des comprimés oraux ; 1 semaine après l'injection initiale, 4 semaines après les deuxième et troisième injections, et à chaque visite ultérieure pendant la phase d'injection ; et tous les trimestres pendant la phase finale.
 - Les visites comprenaient le dépistage du VIH au moyen de tests rapides de détection des anticorps et de tests immunologiques antigènes-anticorps du VIH effectués en laboratoire, l'évaluation des effets indésirables, notamment l'examen physique et les tests d'innocuité en laboratoire, le prélèvement et la conservation des échantillons de plasma, les conseils en matière d'observance et l'évaluation des risques comportementaux au moyen d'un auto-entretien assisté par ordinateur. Les participantes ont également subi un test de grossesse avant la distribution du produit.
 - Des évaluations spécifiques de la réaction au site d'injection ont été effectuées aux semaines 6, 13, 21 et 42, bien que les participantes pouvaient signaler une réaction au site d'injection à toutes les visites.
 - Les participantes ont reçu un ensemble complet de mesures de prévention du VIH qui comprenait des conseils sur la réduction des risques liés au VIH, la fourniture de préservatifs, de lubrifiants et de moyens de contraception, le traitement des infections sexuellement transmissibles (IST) symptomatiques, ainsi que des tests de dépistage des IST en laboratoire tous les six mois.
 - Si une participante tombait enceinte, le produit injectable à l'étude ne lui était pas administré et le TDF-FTC quotidien en étude ouverte lui était proposé pendant toute la durée de la grossesse et de l'allaitement. Toutes les participantes enceintes ont été orientées vers une échographie du premier trimestre pour évaluer les anomalies fœtales et les enfants vivants ont été testés 12 mois après l'accouchement pour détecter les anomalies congénitales.
 - Les concentrations plasmatiques de ténofovir et intraérythrocytaires de ténofovir-diphosphate ont été mesurées dans une cohorte de 405 participantes sélectionnées au hasard pour évaluer l'observance au TDF-FTC oral.

- Parmi les participantes dont l'infection par le VIH a été confirmée sur le site de l'étude, des échantillons ont été prélevés pour évaluer le nombre de cellules CD4, la charge virale et la résistance aux médicaments contre le VIH. Des tests supplémentaires ont été effectués de manière rétrospective pour déterminer le moment de l'infection par le VIH, la présence de mutations de résistance, les concentrations plasmatiques de cabotégravir (groupe cabotégravir) et les concentrations plasmatiques de ténofovir et intraérythrocytaires de ténofovir diphosphate (groupe TDF-FTC).
- Le critère principal d'efficacité était l'incidence de l'infection par le VIH dans les phases 1 et 2 combinées, et le critère principal d'innocuité était la survenue d'un événement indésirable de grade 2 ou plus.
- Les résultats secondaires et tertiaires comprenaient l'incidence du VIH dans des sous-groupes pré-spécifiés (âge, méthode de contraception et indice de masse corporelle [IMC]), l'incidence et l'issue des grossesses, le poids et la résistance aux médicaments contre le VIH.
- L'analyse primaire de l'efficacité a été réalisée en utilisant une population en intention de traiter (ITT) qui comprenait toutes les participantes randomisées et confirmées comme étant séronégatives au moment de l'enrôlement, selon un algorithme de dépistage du VIH basé sur le site. L'analyse primaire d'innocuité incluait toutes les participantes qui avaient reçu au moins une dose du produit à l'étude.
- Les données présentées sont issues d'analyses intermédiaires durant la phase en aveugle de l'essai, jusqu'en novembre 2020. L'essai est actuellement en cours dans le cadre d'une étude ouverte.

Population de l'étude et suivi

- Entre novembre 2017 et novembre 2020, 4 878 participantes ont été sélectionnées, dont 3 178 ont été randomisées et incluses dans la population ITT (1 592 dans le groupe cabotégravir et 1 586 dans le groupe TDF-FTC).
- Les participantes avaient un âge médian de 25 ans (intervalle interquartile [IQR] 22-30), 99,8 % se sont déclarées de sexe féminin, 54,7 % ont déclaré ≥ 2 partenaires sexuels au cours du mois précédant l'enrôlement, 40,9 % ont déclaré des rapports sexuels transactionnels et 34,3 % avaient un partenaire principal vivant avec le VIH ou avec un statut VIH inconnu.
- La durée médiane du suivi était de 1,24 an (IQR 0,92-1,56) ; 90,3 % des visites prévues ont été effectuées au 12^e mois et 86,0 % au 24^e mois.
- Les participantes ont reçu une moyenne de huit injections (5-11) et 6,0 % ont abandonné prématurément le produit à l'étude ; l'interruption n'a pas varié selon le groupe d'étude.
- Parmi les 405 participantes du groupe TDF-FTC dont les échantillons ont été évalués pour l'observance, 55,9 % (1 084/1 939) des échantillons présentaient des concentrations plasmatiques de ténofovir quantifiables et 41,9 % présentaient des concentrations de ténofovir correspondant à une utilisation quotidienne. Les concentrations intraérythrocytaires de ténofovir diphosphate n'étaient pas quantifiables dans 38,1 % (456/1 197) des échantillons de sang séché et 18,0 % des échantillons présentaient des concentrations de ténofovir diphosphate correspondant à au moins quatre doses par semaine au cours du dernier mois.

- D'après les estimations, 93,1 % des années-personnes de l'étude ont reçu des injections, définies comme des injections reçues à temps ou avec un retard de <2 semaines, sans différence selon le groupe d'étude.

Résultats d'efficacité

- Dans l'analyse primaire d'efficacité, les participantes ont fourni 3 898 années-personnes et 40 infections par le VIH ont été identifiées.
- Quatre infections par le VIH ont été observées dans le groupe cabotégravir (incidence du VIH de 0,20 pour 100 personnes-années ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, de 0,06 à 0,52) et 36 dans le groupe TDF-FTC (1,85 pour 100 personnes-années ; IC à 95 %, de 1,3 à 2,57). La différence de risque absolu entre les groupes cabotégravir et TDF-FTC était de -1,6 % (IC à 95 % : -1,0 % à -2,3 %).
- Les participantes du groupe cabotégravir présentaient un risque d'infection par le VIH inférieur de 88 % par rapport à celui des participantes du groupe TDF-FTC (rapport de risques instantanés [HR] 0,12 ; IC à 95 %, 0,05-0,31 ; $p < 0,0001$), après ajustement en fonction du site et de la conception séquentielle du groupe.
- Deux participantes du groupe cabotégravir présentant une incidence de l'infection par le VIH ont déclaré ne pas avoir été exposés récemment au cabotégravir et n'ont pas reçu d'injections de cabotégravir. Chez la troisième participante, l'infection par le VIH a été détectée pendant la phase d'injection ; cependant, des tests rétrospectifs ont indiqué que cette participante était infectée par le VIH lors de l'inscription à l'étude et a été reclassée par la suite comme une infection de base. La quatrième infection est survenue pendant la phase d'injection de l'étude chez une participante dont les visites d'injection étaient retardées, et sa dernière injection a eu lieu 16,1 semaines avant la visite où l'infection par le VIH a été détectée.
- Les 36 infections du groupe TDF-FTC étaient toutes de nouvelles infections et aucun de ces cas ne présentait des concentrations de ténofovir et de ténofovir diphosphate correspondant à 6-7 doses par semaine ; une seule participante présentait des concentrations de médicament correspondant à une observance partielle (4-6 doses par semaine).
- Après exclusion de l'infection de base, l'incidence dans le groupe cabotégravir a été recalculée, dans une analyse post-hoc, soit 0,15 pour 100 personnes-années (IC à 95 %, 0,03-0,45), avec un rapport de risques instantanés révisé de 0,09 (IC à 95 %, 0-0,4-0,27 ; $p < 0,0001$).
- Les résultats étaient cohérents dans tous les sous-groupes d'âge, d'utilisation de contraceptifs et d'IMC au départ.
- Aucune mutation majeure de résistance à l'inhibiteur de transfert de brins d'intégrase (INSTI) n'a été détectée dans l'une des quatre infections par le VIH observées dans le groupe cabotégravir.

Résultats de l'innocuité

- Dans l'ensemble, 92,2 % des participantes ont signalé un événement indésirable de grade 2 ou plus et il n'y a pas eu de différence significative dans la fréquence des événements indésirables de grade 2 ou plus par groupe d'étude, à l'exception des réactions au site d'injection.
- Les événements indésirables ont conduit à l'arrêt définitif du médicament de l'étude en aveugle chez 1,2 % des participantes ; 1,1 % dans le groupe cabotégravir et 1,4 % dans le groupe TDF-FTC.
- Soixante-six participantes ont connu au moins un événement indésirable grave ; 33 dans le groupe cabotégravir et 33 dans le groupe TDF-FTC. Seuls six événements indésirables graves ont été considérés comme étant liés au produit à l'étude (deux dans le groupe cabotégravir et quatre dans le groupe TDF-FTC). Trois personnes sont décédées dans le cadre de l'étude, toutes dans le groupe cabotégravir, mais aucun de ces décès n'a été attribué au produit à l'étude.
- Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 38,0 % des participantes du groupe cabotégravir et chez 10,8 % des participantes du groupe TDF-FTC. La douleur était le symptôme le plus fréquemment signalé, avec 4,4 % des injections dans le groupe cabotégravir associées à la douleur, contre 1,1 % des injections dans le groupe TDF-FTC.
- Aucune interruption du produit à l'étude en raison de réactions au site d'injection n'a été constatée et la plupart des réactions au site d'injection ont diminué avec le temps. Dans le groupe cabotégravir, des réactions au site d'injection ont été signalées chez 28,8 % des participantes lors de la première injection, et ont diminué chez 1,9 % des participantes lors de la quatrième injection.
- Au total, 49 grossesses ont été confirmées, dont 29 dans le groupe cabotégravir et 20 dans le groupe TDF-FTC.
- Les données sur les résultats étaient disponibles pour 31 grossesses au moment du verrouillage des données, le reste des grossesses étant en cours. La plupart des grossesses ont abouti à une naissance vivante (13 sur 18 dans le groupe cabotégravir et 10 sur 13 dans le groupe TDF-FTC), les autres s'étant soldées par une perte de grossesse (spontanée ou provoquée). Aucune anomalie congénitale n'a été observée.
- Dans le groupe cabotégravir, l'on a observé une augmentation faible mais significative du gain de poids initial moyen par rapport au groupe TDF-FTC (0,4 kg ; IC à 95 %, 0,27–0,51 ; $p < 0,0001$). Par la suite, les deux groupes ont présenté une prise de poids, avec une augmentation moyenne de 2,4 kg par an (IC à 95 %, 1,9–3,0) dans le groupe cabotégravir contre 2,1 kg par an (IC à 95 %, 1,9–2,4) dans le groupe TDF-FTC ($p = 0,041$).

Analyse critique

L'essai HPTN 084 de phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé, a montré que l'efficacité du CAB-LA injectable intramusculaire, administré toutes les 8 semaines, est supérieure à celle du TDF-FTC oral quotidien dans la prévention des nouveaux cas d'infection par le VIH chez les femmes. Les réactions au point d'injection étaient fréquentes dans le groupe recevant le CAB-LA, mais aucun problème de sécurité majeur n'a été identifié dans les deux groupes.

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

- Au cours de la deuxième analyse intermédiaire planifiée au préalable en novembre 2020, le comité de surveillance des données et de l'innocuité de l'essai a conclu que les résultats répondaient aux critères prédéfinis pour l'arrêt précoce de l'essai sur la base de l'efficacité. Par la suite, l'essai est passé à l'étude ouverte qui est actuellement en cours.
- Le passage précoce à un essai en étude ouverte limite toute évaluation en aveugle des résultats d'innocuité à long terme. Néanmoins, la phase sans insu et l'extension en étude ouverte devraient fournir des données supplémentaires importantes sur l'innocuité.
- L'observance inadéquate parmi les participantes semble être à l'origine de nouveaux cas d'infections par le VIH dans le groupe TDF-FTC, ce qui a conduit à l'efficacité supérieure du CAB-LA comme PrEP dans l'analyse.
- Dans le cadre de l'essai, des tests approfondis de dépistage du VIH ont été effectués au départ, y compris l'utilisation de l'ARN viral, pour s'assurer que les participantes étaient séronégatives. En outre, le dépistage du VIH a été retardé chez plusieurs participantes et un comité a été mis en place pour conseiller les sites sur l'utilisation de méthodes sophistiquées de test de confirmation. Il est peu probable que des ressources de test similaires soient disponibles dans la plupart des contextes réels, ce qui soulève la question des diagnostics tardifs suite à l'utilisation de méthodes de test conventionnelles.
- Il n'y a eu aucun nouveau cas d'infection dans la phase finale pendant la période de désintégration du cabotégavir après la dernière injection. Cependant, compte tenu du risque de résistance à l'INSTI, les stratégies visant à réduire les nouveaux cas d'infection et le délai entre l'infection et le diagnostic pendant la phase finale seront importantes dans la mise en œuvre réelle.
- Alors que cette étude était limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus, des études visant à évaluer l'innocuité et l'acceptabilité du cabotégavir chez les adolescentes de moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg sont actuellement en cours d'évaluation (NCT04692077 et NCT04824131).
- Malgré la limitation de l'enrôlement aux femmes utilisant une contraception réversible à action prolongée, 49 grossesses ont été confirmées pendant l'étude. Aucune de ces grossesses n'a été associée à des anomalies du tube neural ou à d'autres anomalies congénitales. Cependant, des données d'innocuité supplémentaires sont nécessaires avant de recommander la prise du cabotégavir pendant la grossesse et l'allaitement.

Implications

L'essai HPTN 084 de phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé, a montré que l'efficacité du CAB-LA injectable intramusculaire est supérieure à celle de la PrEP orale quotidienne dans la prévention des nouveaux cas d'infection par le VIH chez les femmes en Afrique subsaharienne. Cette forme de PrEP à action prolongée aide à surmonter les problèmes d'observance qui sont courants lors de l'utilisation quotidienne de la PrEP et les résultats de cet essai ont permis à la Food and Drug Administration (FDA) d'approuver le CAB-LA comme PrEP en 2021.¹ L'intégration du CAB-LA injectable dans les programmes de prévention du VIH existants implique plusieurs considérations de mise en œuvre, en particulier dans les contextes à ressources limitées.

Néanmoins, ces résultats indiquent que l'utilisation du CAB-LA injectable constitue une stratégie efficace de prévention du VIH, ayant le potentiel de réduire considérablement les nouveaux cas d'infections par le VIH et d'élargir les options de PrEP centrées sur la personne.

Références bibliographiques

1. Communiqué de presse de la Food and Drug Administration des États-Unis. La FDA approuve le premier traitement injectable pour la prévention pré-exposition au VIH, 20 décembre 2021. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-injectable-treatment-hiv-pre-exposure-prevention>