

## 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

Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. **Cabotegravir para prevenção de HIV-1 em mulheres: resultados do HPTN 084, um estudo clínico randomizado de fase 3.** *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)

### Resumo do Estudo

O estudo 084 da HPTN (HIV Prevention Trials Network - Rede de Estudos para Prevenção do HIV) foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado de fase 3, que comparou a segurança e eficácia de cabotegravir injetável de ação prolongada (CAB-LA) com a de tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina (TEF-FTC) como profilaxia pré-exposição (PrEP) ao HIV em mulheres.

### Contexto do Estudo

- Vinte centros de investigação clínica no Botswana, Eswatini, Quênia, Malawi, África do Sul, Uganda e Zimbabwe.

### Métodos

- As pessoas eram elegíveis para participar se lhes tivesse sido atribuído o sexo feminino à nascença, se tivessem 18 a 45 anos de idade, se tivessem referido  $\geq 2$  episódios de relações sexuais vaginais nos 30 dias anteriores, se corresse o risco de infecção de HIV, com base numa pontuação do risco, e se aceitassem utilizar um método contraceptivo reversível de ação prolongada. Além disso, todas as participantes deviam ter tido resultados não reactivos a testes de HIV, incluindo um teste rápido de anticorpos e um teste laboratorial de antígenos-anticorpos, bem como um ARN com HIV indetectável  $\leq 14$  dias antes de se inscreverem.
- Excluíram-se as participantes que estivessem grávidas ou a amamentar, tivessem doenças renais, hepáticas ou cardiovasculares significativas, tivessem um historial de convulsões, coagulopatias ou alergias a qualquer um dos produtos do estudo ou tivessem sido inscritas anteriormente em estudos de vacinas ou anticorpos monoclonais do HIV.
- As participantes foram divididas aleatoriamente (1:1) entre o grupo tratado com cabotegravir activo com placebo de TDF-FTC (o grupo de cabotegravir) e o grupo tratado com TDF-FTC activo com placebo de cabotegravir (o grupo de TDF-FTC).
- O estudo incluía três fases:
  1. Fase de introdução com comprimidos orais: as participantes tomaram diariamente dois comprimidos orais mascarados (um activo e um placebo) durante 5 semanas.

- Administrou-se cabotegravir na forma de um comprimido de 30 mg e administrou-se TDF-FTC na forma de uma combinação de dose fixa de 300 mg de TDF mais 200 mg de FTC. As participantes que tivessem pelo menos 50% de adesão de acordo com uma contagem de comprimidos e resultados aceitáveis de segurança laboratorial puderam avançar para a fase seguinte.
2. Fase de injeção: as participantes receberam uma injeção intramuscular no início da fase, uma segunda injeção 4 semanas depois e injeções subsequentes, a intervalos de 8 semanas, até à 185.ª semana. Administrou-se CAB-LA na forma de uma única injeção intramuscular de 3 ml na região glútea, contendo 600 mg de cabotegravir. O placebo de CAB-LA era uma emulsão de gordura injectável, de aspecto visual semelhante. As participantes receberam também comprimidos orais (de TDF-FTC ou placebo).
  3. Fase terminal: as participantes receberam diariamente TDF-FTC sem ocultação durante 48 semanas, com início 8 semanas a seguir à injeção final, numa continuação da cobertura da PrEP durante a fase terminal, altura em que as concentrações do fármaco cabotegravir no plasma estavam em declínio terminal.
- Efectuaram-se avaliações na 2.ª e 4.ª semanas, durante a fase de introdução do comprimido oral, bem como 1 semana depois da injeção inicial, 4 semanas depois da segunda e terceira injeções e em cada consulta de injeção subsequente, na fase de injeções, e ainda a intervalos trimestrais na fase terminal.
  - As consultas incluíam testes de HIV, nomeadamente testes rápidos de anticorpos e imunotestes laboratoriais de antígenos - anticorpos de HIV, uma avaliação de eventos adversos, incluindo um exame físico e testes laboratoriais de segurança, a recolha e armazenamento de amostras de plasma, o aconselhamento sobre a adesão e avaliações dos riscos comportamentais, incluindo autoentrevistas feitas ao computador. As participantes fizeram ainda testes de gravidez antes de receberem o produto.
  - Efectuaram-se avaliações específicas de reacções no local de injeção na 6.ª, 13.ª, 21.ª e 42.ª semanas, embora as participantes pudessem referir qualquer reacção no local de injeção em qualquer consulta.
  - As participantes receberam um pacote abrangente de prevenção do HIV, o qual incluía aconselhamento sobre como reduzir o risco de HIV, a oferta de preservativos, lubrificantes e contracepção, o tratamento de infecções transmitidas sexualmente (ITS) e sintomáticas, bem como testes laboratoriais de ITS a intervalos de 6 meses.
  - Caso uma participante engravidasse, suspendia-se o produto injectável do estudo e viabilizava-se diariamente TDF-FTC sem ocultação durante todo o período de gravidez e amamentação. Todas as participantes grávidas foram encaminhadas para uma ecografia de primeiro trimestre, para avaliação de anomalias fetais, e os bebés vivos foram avaliados 12 meses depois do parto, para identificação de anomalias congénitas.
  - Mediram-se as concentrações de tenofovir plasmático e difosfato de tenofovir intraeritrocítico, num grupo de 405 participantes seleccionadas ao acaso para avaliação da adesão a TDF-FTC oral.
  - Recolheram-se amostras de participantes no local do estudo com infecção de HIV confirmada, para avaliação da contagem de células CD4, carga viral e resistência a

medicamentos para tratamento do HIV. Efectuaram-se retrospectivamente testes adicionais, para determinar a altura da infecção de HIV, a presença de mutações de resistência, as concentrações de cabotegravir plasmático (grupo de cabotegravir) e as concentrações de tenofovir plasmático e difosfato de tenofovir intraeritrocítico (grupo de TDF-FTC).

- O desfecho final de eficácia primária foi uma infecção de HIV ocorrendo nas fases 1 e 2 combinadas, e o ponto final de segurança primária foi a ocorrência de um evento adverso de categoria 2 ou superior.
- Os resultados secundários e terciários incluíram a ocorrência de HIV em subgrupos predefinidos (idade, método de uso de contraceptivos e índice de massa corporal ou IMC), ocorrência de gravidez e seus resultados, peso e resistência a medicamentos para tratamento do HIV.
- Efectuou-se a análise da eficácia primária com a ajuda de uma população com intenção-de-tratar (IDT) que incluía todas as participantes anteriormente randomizadas e confirmadas como não infectadas com HIV no momento de inscrição, de acordo com um algoritmo baseado no local de tratamento de testes de HIV. A análise de segurança primária incluiu todas as participantes que tinham recebido pelo menos uma dose do produto em estudo.
- Os dados apresentados foram extraídos de análises interinas feitas durante a fase cega do estudo, até Novembro de 2020. O estudo está a ocorrer actualmente com um formato sem ocultação.

#### População do Estudo e seu Seguimento

- Entre Novembro de 2017 e Novembro de 2020 avaliaram-se 4878 participantes, de entre as quais 3178 foram randomizadas e incluídas na população com IDT (1592 no grupo de cabotegravir e 1586 no grupo de TDF-FTC).
- As participantes tinham em média 25 anos de idade (intervalo interquartil [IIQ] 22–30); 99,8% delas identificaram-se como sendo do sexo feminino, 54,7% referiram ter tido  $\geq 2$  parceiros sexuais no mês anterior ao da sua inscrição, 40,9% referiram praticar sexo transaccional e 34,3% tinham um parceiro primário a viver com HIV ou sem saber qual o seu estado de HIV.
- O tempo médio de seguimento foi de 1,24 anos (IIQ 0,92–1,56); 90,3% das consultas planeadas foram realizadas no 12.º mês e 86,0% no 24.º mês.
- As participantes receberam uma média de oito injecções (5–11) e 6,0% interromperam prematuramente o produto do estudo; esta interrupção não variou de acordo com o grupo de estudo.
- Das 405 participantes do grupo de TDF-FTC cujas amostras foram avaliadas em termos de adesão, 55,9% (1084/1939) das amostras tinham concentrações quantificáveis de tenofovir no plasma e 41,9% tinham concentrações de tenofovir que correspondiam ao seu uso diário. As concentrações de difosfato de tenofovir intraeritrocítico não eram quantificáveis em 38,1% (456/1197) das amostras de manchas de sangue secas, e 18,0% das amostras apresentavam concentrações de difosfato de tenofovir que correspondiam a pelo menos quatro doses por semana no decorrer do último mês.

- Calculou-se que 93,1% dos anos-pessoa do estudo foram cobertos por injeções, o que se definiu como sendo injeções recebidas a tempo ou com um atraso de <2 semanas, sem qualquer diferença por grupo de estudo.

### Resultados de Eficácia

- Na análise de eficácia primária, as participantes contribuíram com 3,898 anos-pessoa e identificaram-se 40 infecções de HIV.
- Verificaram-se quatro infecções de HIV no grupo de cabotegravir (ocorrência de HIV de 0,20 por 100 anos-pessoa; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,06–0,52) e 36 no grupo de TDF-FTC (1,85 por cada 100 anos-pessoa; IC de 95%, 1,3–2,57). A diferença de risco absoluta entre os grupos de cabotegravir e TDF-FTC foi de –1,6% (IC 95%, –1,0% a –2,3%).
- As participantes do grupo de cabotegravir correram um risco 88% menor de infecção de HIV do que as do grupo de TDF-FTC (taxa de risco [TR] de 0,12; IC de 95%, 0,05–0,31;  $p < 0,0001$ ), depois dos ajustes relacionados com o local e modelo sequencial do grupo.
- Duas participantes do grupo de cabotegravir com incidência de infecção de HIV não referiram ter tido qualquer exposição recente a cabotegravir, não tendo recebido quaisquer injeções de cabotegravir. Na terceira participante, detectou-se uma infecção de HIV durante a fase de injeção, porém testes retrospectivos indicaram que esta participante tinha uma infecção de HIV quando se registou no estudo, tendo sido reclassificada subsequentemente como infecção de linha de base. A quarta infecção ocorreu durante a fase de injeção do estudo, numa participante que tinha vindo atrasada às consultas de injeções, tendo recebido a sua última injeção 16,1 semanas antes da consulta em que se detectou a infecção de HIV.
- As 36 infecções do grupo de TDF-FTC foram infecções incidentes, e nenhum destes casos tinha concentrações de tenofovir e difosfato de tenofovir intraeritrocítico que correspondessem a 6–7 doses por semana; apenas uma participante tinha concentrações de fármaco que correspondiam a uma adesão parcial (4–6 doses por semana).
- Após a exclusão de infecções na linha de base, a sua ocorrência no grupo de cabotegravir foi recalculada, numa análise post-hoc, como sendo de 0,15 por 100 anos-pessoa (IC de 95%, 0,03–0,45), com uma TR revista de 0,09 (IC de 95%, 0,04–0,27;  $p < 0,0001$ ).
- Estes resultados eram consistentes em todos os subgrupos de idade, uso de contraceptivos e IMC na linha de base.
- Não se detectaram grandes mutações de resistência no inibidor da transferência da cadeia de integrase (INSTI) em nenhuma das quatro infecções de HIV observadas no grupo de cabotegravir.

### Resultados de Segurança

- A nível total, 92,2% das participantes referiram ter sofrido um evento adverso de categoria 2 ou pior, não se verificando diferenças significativas na frequência de qualquer evento adverso de categoria 2 ou superior por grupo de estudo, com excepção das reacções no local de injeção.
- Os eventos adversos resultaram na suspensão permanente do medicamento de estudo cego em 1,2% das participantes: 1,1% no grupo de cabotegravir e 1,4% no grupo de TDF-FTC.

- Sessenta e seis participantes sofreram pelo menos um evento adverso grave; 33 no grupo de cabotegravir e 33 no grupo de TDF-FTC. Apenas seis eventos adversos graves foram considerados relacionados com o produto do estudo (dois no grupo de cabotegravir e quatro no grupo de TDF-FTC). Registaram-se três mortes no estudo, todas elas no grupo de cabotegravir, mas nenhuma delas foi atribuída ao produto do estudo.
- Foram referidas reacções no local de injeção em 38,0% das participantes do grupo de cabotegravir, em comparação com 10,8% no grupo de TDF-FTC. O sintoma referido com mais frequência foi o de dores, sendo 4,4% das injeções no grupo de cabotegravir associadas a dores, em comparação com 1,1% das injeções no grupo de TDF-FTC.
- Não se verificaram suspensões do produto em estudo causadas por reacções no local de injeção, e a maioria das reacções no local de injeção diminuiu com o decorrer do tempo. No grupo de cabotegravir, registaram-se reacções no local de injeção em 28,8% das participantes na primeira injeção, diminuindo para 1,9% das participantes por altura da quarta injeção.
- Registaram-se ao todo 49 gravidezes confirmadas, sendo 29 no grupo de cabotegravir e 20 no grupo de TDF-FTC.
- Na data em que se bloquearam os dados encontravam-se já disponíveis os dados dos resultados de 31 gravidezes, estando as restantes gravidezes ainda em curso. A maior parte das gravidezes culminou num nado-vivo (13 de 18 gravidezes no grupo de cabotegravir e 10 de 13 gravidezes no grupo de TDF-FTC), e as restantes gravidezes terminaram em perda (espontânea ou induzida). Não se observaram anomalias congénitas.
- No grupo de cabotegravir verificou-se um aumento, reduzido mas significativo, do ganho inicial médio de peso em comparação com o grupo de TDF-FTC (0,4 kg; IC de 95%, 0,27–0,51;  $p < 0,0001$ ). Subsequentemente, ambos os grupos registaram um aumento de peso, nomeadamente um aumento médio anual de 2,4 kg (IC de 95%, 1,9–3,0) no grupo de cabotegravir em comparação com 2,1 kg por ano (IC de 95%, 1,9–2,4) no grupo de TDF-FTC ( $p = 0,041$ ).

## Análise Crítica

O estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado e controlado de fase 3, designado estudo 084 da HPTN, constatou que CAB-LA intramuscular injectável, administrado a intervalos de 8 semanas, é superior a TDF-FTC administrado diariamente por via oral para prevenção da ocorrência de infecções de HIV em mulheres. Ocorreram frequentemente reacções no local de injeção do grupo tratado com CAB-LA, mas não se identificaram grandes problemas de segurança em qualquer dos grupos.

Ao interpretar as conclusões do estudo, devem considerar-se os seguintes pontos:

- Durante a segunda análise interina previamente programada, levada a cabo em Novembro de 2020, o Conselho de Monitorização dos Dados e Segurança do estudo concluiu que os resultados satisfaziam os critérios pré-especificados para suspender mais cedo o estudo, com base na sua eficácia. Subsequentemente conferiu-se ao estudo um formato aberto, sendo esse o seu formato actual.

- Esta mudança atempada para um formato de estudo aberto limita a realização de avaliações cegas dos resultados de segurança a longo prazo. Apesar disso, espera-se que a fase sem ocultação e a extensão aberta nos forneçam dados de segurança adicionais importantes.
- A adesão inadequada de algumas das participantes parece ter activado a ocorrência de infecções de HIV no grupo de TDF-FTC, o que deu melhores resultados de eficácia de CAB-LA como PrEP na análise.
- O estudo levou a cabo extensos testes de HIV na linha de base, incluindo o uso de ARN viral, para garantir que as mulheres registadas eram seronegativas. Além disso, a detecção de HIV em várias participantes sofreu atrasos, pelo que foi disponibilizado um comité para aconselhar os centros sobre a aplicação de métodos sofisticados aos testes de confirmação. É pouco provável que se disponibilizem recursos de testes semelhantes na maioria dos cenários no mundo real, o que nos causa preocupações sobre a possibilidade de os testes convencionais resultarem em diagnósticos demorados.
- Não se verificou a ocorrência de infecções na fase terminal durante o período de decomposição do cabotegravir, após a última injeção. No entanto, dado o risco de resistência ao INSTI, as estratégias para redução de infecções e o período de tempo entre as infecções e o seu diagnóstico durante a fase terminal serão importantes para uma implementação no mundo real.
- Embora este estudo tenha incluído apenas mulheres de 18 ou mais anos de idade, estão a considerar-se actualmente estudos para avaliar a segurança e aceitabilidade de cabotegravir em adolescentes de menos de 18 anos, com pesos de pelo menos 35 kg (NCT04692077 e NCT04824131).
- Apesar de se limitar a participação a mulheres que utilizem contraceptivos reversíveis de acção prolongada, confirmaram-se durante o estudo 49 gravidezes. Nenhuma das gravidezes foi associada a defeitos do tubo neural ou outras anomalias congénitas, porém são necessários mais dados de segurança antes de podermos recomendar o uso de cabotegravir durante a gravidez e amamentação.

## Implicações

O estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado e controlado de fase 3, designado estudo 084 da HPTN, constatou que CAB-LA intramuscular injectável é superior à PrEP oral diária na prevenção da ocorrência de infecções de HIV em mulheres na África subsaariana. Esta forma de PrEP de acção prolongada ajuda-nos a superar os desafios de adesão que ocorrem normalmente com o uso de uma PrEP diária, e os resultados deste estudo informaram a aprovação que a US Food and Drug Administration emitiu para CAB-LA como PrEP em 2021.<sup>1</sup> A integração da implementação de CAB-LA injectável nos actuais programas de prevenção de HIV inclui várias considerações, particularmente em contextos de recursos limitados. Apesar disso, estes resultados sugerem que o uso de CAB-LA injectável constitui uma estratégia eficaz para prevenção do HIV, a qual tem o potencial de reduzir consideravelmente a ocorrência de infecções de HIV e aumentar as opções de PrEP centradas na pessoa.

## Referências

1. U.S. Food & Drug Administration News Release. FDA Approves First Injectable Treatment for HIV Pre-Exposure Prevention (A FDA Aprova o Primeiro Tratamento Injectável para Prevenção do HIV Pré-exposição), 20 de Dezembro de 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-injectable-treatment-hiv-pre-exposure-prevention>