

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

Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women (Le cabotégravir pour la prévention du VIH chez les hommes cisgenres et les femmes transgenres). *N Engl J Med*. 2021;385(7):595-608.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101016>

Résumé de l'étude

L'essai 083 du Réseau pour les Essais de Prévention du VIH (HPTN) était de phase 2b-3, multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé, qui comparait l'innocuité et l'efficacité du cabotégravir injectable à longue durée d'action (CAB-LA) à la prise quotidienne de fumarate de ténofovir disoproxil-emtricitabine (TDF-FTC) par voie orale comme prophylaxie HIV pré-exposition (PrEP) chez des hommes cisgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et des femmes transgenres (FTG) ayant des rapports sexuels avec des hommes.

Cadre d'étude

- Quarante-trois sites d'essais cliniques aux États-Unis, en Amérique latine, en Asie et en Afrique.

Méthodes

- Les HSH et les FTG ayant des rapports sexuels avec des hommes étaient éligibles s'ils répondaient aux critères suivants : être âgé d'au moins 18 ans ; considéré à haut risque d'infection par le VIH ; avoir un test sérologique VIH négatif à l'inscription et une charge virale ARN VIH indétectable datant de maximum 14 jours avant le début de l'essai ; avoir une clairance de la créatinine d'au moins 60 ml/min et être en bon état de santé générale.
- Les participants étaient exclus s'ils avaient consommé des drogues illicites par voie intraveineuse dans les 90 jours précédant l'inscription, s'ils avaient précédemment fait partie du groupe de traitement actif d'un essai de vaccin contre le VIH, ou s'ils présentaient une coagulopathie, des implants fessiers ou des produits de remplissage, un trouble convulsif, un intervalle QT corrigé de plus de 500 msec, un test positif à l'antigène de surface de l'hépatite B ou des anticorps de l'hépatite C.

- Les participants ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir soit du cabotégravir actif (un inhibiteur du transfert de brin d'intégrase [INSTI]) 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 d'introduction des comprimés oraux : les participants ont reçu deux comprimés oraux à goût masqué (un actif et un placebo) par jour pendant cinq 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 participants ayant respecté la prise des comprimés à au moins 50 %, tel que déterminée par le nombre de pilules, et ayant obtenu des résultats de laboratoire de sécurité acceptables, ont progressé vers la phase suivante.
 2. Phase d'injection : les participants ont reçu un approvisionnement quotidien en comprimés oraux et une injection intramusculaire au début de la phase, quatre semaines après la première injection, puis toutes les huit semaines jusqu'à la semaine 153. Le CAB-LA a été administré sous forme d'une injection 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.
 3. Phase finale : les participants ont reçu 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 déclin terminal.
- Des visites d'évaluation supplémentaires ont eu lieu aux semaines 2 et 4 pendant la phase d'introduction du comprimé oral, aux semaines 6 et 10, puis deux semaines après chaque injection pendant la phase d'injection, et tous les trimestres pendant la phase finale.
- Lors de ces visites, étaient effectués des tests réguliers de détection des antigènes et des anticorps du VIH, l'évaluation des événements indésirables, y compris les réactions au point d'injection et les tests en laboratoire de sécurité, le prélèvement et la conservation d'échantillons de plasma, des conseils relatifs à l'observance du traitement et la réduction des risques, ainsi que des entretiens structurés assistés par ordinateur menés par un intervieweur afin d'évaluer l'observance du traitement, les comportements sexuels, la consommation d'alcool et de drogues, et l'acceptabilité des comprimés oraux et des injections.
- Parmi les participants dont l'infection par le VIH a été confirmée, des tests supplémentaires ont été effectués rétrospectivement afin de déterminer le moment de l'infection et d'évaluer les mutations de résistance du VIH, et les concentrations plasmatiques de cabotégravir ont été mesurées dans tous les échantillons obtenus auprès des personnes du groupe cabotégravir.
- Les cas d'infection par le VIH constituaient le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai.

- Le principal critère d'évaluation de la sécurité par contre était la survenue d'un événement indésirable de grade 2 au moins, évalué parmi les personnes ayant reçu au moins une dose de l'un des comprimés oraux ou des injections.
- Dans une cohorte de 390 participants sélectionnés au hasard dans le groupe TDF-FTC, les concentrations de ténofovir ont été mesurées dans le plasma et les concentrations intraérythrocytaires de ténofovir-diphosphate dans des taches de sang séché.
- La marge de non-infériorité a été fixée à un hazard ratio (HR) de 1,23 et le critère d'évaluation principal a été évalué à l'aide d'une analyse selon l'intention de traiter modifiée, qui excluait les participants dont l'infection par le VIH avait été constatée au moment de l'inscription.
- Les données présentées sont issues d'analyses intermédiaires durant la phase en aveugle de l'essai, jusqu'en mai 2020. L'essai est actuellement en cours dans le cadre d'une étude ouverte.

Population de l'étude et suivi

- Entre décembre 2016 et mars 2020, 6 333 personnes ont été examinées pour déterminer leur éligibilité. Parmi elles, 4 566 ont été randomisées et incluses dans la population en intention de traiter, dont 2 284 dans le groupe TDF-FTC et 2 282 dans le groupe cabotégravir.
- Les participants avaient un âge médian de 26 ans (intervalle interquartile [IQR] 22-32), 87,4 % étaient identifiés comme HSH, avec des caractéristiques démographiques et cliniques similaires entre les groupes.
- La rétention des participants était de 86,5 % à un an, avec un suivi médian de 1,4 an (IQR 0,8-1,9).
- L'administration de comprimés oraux à goût masqué et d'injections a été définitivement interrompue chez 908 participants (19,9 %), dont 445 participants dans le groupe cabotégravir et 463 dans le groupe TDF-FTC.
- L'observance médiane pendant la phase d'introduction des comprimés oraux était de 96,6 % (IQR 89,7-100,0) dans les deux groupes.
- Parmi les 390 participants évalués dans le sous-groupe TDF-FTC, 74,2 % présentaient des concentrations plasmatiques de ténofovir compatibles avec la réception de doses quotidiennes de TDF-FTC au cours de la semaine précédente et 72,3 % présentaient des concentrations de ténofovir-diphosphate dans les taches de sang séché compatibles avec au moins quatre doses de TDF-FTC par semaine au cours des 1 à 2 mois précédents.

Principal résultat d'efficacité

- Une infection par le VIH a été identifiée chez 57 participants, dont cinq qui avaient une infection par le VIH non détectée au moment de l'inscription.
- Au total, 52 participants ont été considérés comme ayant contracté le VIH après l'inscription et ont été inclus dans l'analyse principale de l'efficacité : 13 dans le groupe cabotégravir (nouveaux cas, 0,41 pour 100 années-personnes) et 39 dans le groupe TDF-FTC (nouveaux cas, 1,22 pour 100 années-personnes).

- Le HR de nouveaux cas d'infection par le VIH dans le groupe cabotégravir par rapport au groupe TDF-FTC était de 0,34 [intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,18-0,62 ; $p < 0,001$], ce qui répondait aux critères de supériorité.
- L'orientation et l'ampleur globale de l'effet étaient cohérentes dans les sous-groupes préalablement spécifiés et dans une analyse par protocole.
- Parmi les nouveaux cas d'infections par le VIH dans le groupe cabotégravir, quatre se sont révélées être survenues chez des participants ayant reçu des doses de CAB-LA au bon moment et présentant des concentrations plasmatiques de cabotégravir attendues. Les autres infections sont survenues soit avant l'inscription, sans exposition récente au cabotégravir, soit pendant la phase d'introduction du traitement oral avant les injections de cabotégravir. Des mutations de résistance INSTI ont été détectées dans un des quatre cas identifiés comme une infection de base et dans quatre des neuf nouveaux cas qui avaient un résultat de test de résistance.
- Dans le groupe TDF-FTC, deux des 39 nouveaux cas d'infection par le VIH sont survenus lorsque les concentrations mesurées du médicament étaient compatibles avec une bonne observance de la PrEP. Quatre nouveaux cas d'infection et deux infections initiales présentaient des mutations des inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse.

Résultats de l'innocuité

- Des effets indésirables de grade 2 au moins ont été rapportés chez 92,5 % des participants dans l'ensemble, sans différence marquée entre les groupes. Les plus fréquents étaient une diminution de la clairance de la créatinine [71,4 %] et une augmentation de la créatine kinase [20,9 %].
- Des effets indésirables de grade 3 au moins ont été rapportés chez 32,7 % des participants et des effets indésirables graves chez 5,3 % des participants au total, avec une fréquence similaire dans les deux groupes.
- L'arrêt définitif des comprimés oraux et/ou des injections en raison d'effets indésirables, autres que des réactions au point d'injection, est survenu chez 3,8 % des participants, avec une fréquence similaire dans les deux groupes.
- Onze participants sont décédés, dont sept dans le groupe TDF-FTC et quatre dans le groupe cabotégravir [HR 0,57 ; 95 % CI ; 0,17-1,96]. Un décès dû à une maladie cardiovasculaire dans le groupe TDF-FTC a été considéré comme étant lié aux médicaments de l'étude.
- Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 81,4 % des participants du groupe cabotégravir et chez 31,3 % des participants du groupe TDF-FTC.
- Les réactions au point d'injection étaient le plus souvent d'une gravité légère ou modérée et leur fréquence a diminué avec le temps.
- Sur les 10 666 réactions au point d'injection dans le groupe cabotégravir, 60,8 % étaient des douleurs et 23,7 % étaient des sensibilités ; les événements ont

commencé par une valeur moyenne d'un jour [IQR, 0-2] après l'injection et ont duré en moyenne 3 jours [IQR, 2-6].

- Une augmentation moyenne annualisée du poids corporel de 1,23 kg par an [IC à 95 %, 1,05-1,42] a été observée dans le groupe cabotégravir, contre une augmentation de 0,37 kg [IC à 95 %, 0,18-0,55] dans le groupe TDF-FTC.

Analyse critique

L'essai 083 HPTN de phase 2b-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 HSH et les TGW ayant des rapports sexuels avec des hommes. Les réactions au point d'injection étaient fréquentes chez les personnes 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 :

- Le comité de surveillance des données et de la sécurité de l'essai a examiné la première analyse intermédiaire planifiée à l'avance des critères d'évaluation, en mai 2020, et a conclu que les résultats répondaient aux critères préalablement spécifiés pour arrêter l'essai de manière anticipée sur la base de son efficacité. Par la suite, l'essai est passé à l'étude ouverte, actuellement en cours.
- L'observance inadéquate du TDF-FTC chez certains participants semble être à l'origine du résultat global de nouveaux cas d'infection par le VIH dans ce groupe, car le TDF-FTC est connu pour être très efficace lorsqu'il est pris quotidiennement.
- La majorité des participants du groupe cabotégravir ont certes signalé des réactions au point d'injection, cependant seuls 2,4 % d'entre eux ont décidé de ne pas recevoir d'autres injections.
- Une augmentation de la prise de poids a été associée à l'utilisation des INSTI. Toutefois, dans cet essai, les différences en matière de variation de poids entre les deux groupes étaient dues à la perte de poids dans le groupe TDF-FTC au cours de la première année, après cette année les variations de poids étaient similaires.
- Cet essai était restreint aux HSH et aux FTG ayant des rapports sexuels avec des hommes. Cependant, un essai de conception similaire évaluant l'efficacité du CAB-LA chez des femmes cisgenres en Afrique a récemment été ouvert précocement après avoir montré la supériorité de l'efficacité du CAB-LA sur celle du TDF-FTC oral pris quotidiennement [numéro NCT03164564, ClinicalTrials.gov]. En outre, la sécurité et l'acceptabilité du CAB-LA chez les adolescents sont en cours d'évaluation [NCT04692077 et NCT04824131].

- Aucune résistance n'a été détectée dans les quatre cas d'inhibition virale ou d'acquisition du VIH pendant la période de décroissance du cabotégravir après la dernière injection [phase finale]. Les participants ont été étroitement surveillés pendant cette période ; par conséquent, les stratégies visant à réduire le délai entre l'infection et le diagnostic pendant la phase finale seront importantes dans la mise en œuvre réelle.

Implications

L'essai 083 HPTN de phase 2b-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 HSH et les TGW ayant des rapports sexuels avec des hommes. Cette forme de PrEP à longue durée d'action aide à surmonter les difficultés d'observance courantes lors de l'utilisation quotidienne de la PrEP, et est actuellement étudiée dans d'autres populations importantes. Proposer le CAB-LA injectable comme PrEP nécessiterait que les programmes de prévention du VIH actuels développent de nouvelles approches de mise en œuvre. 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.