

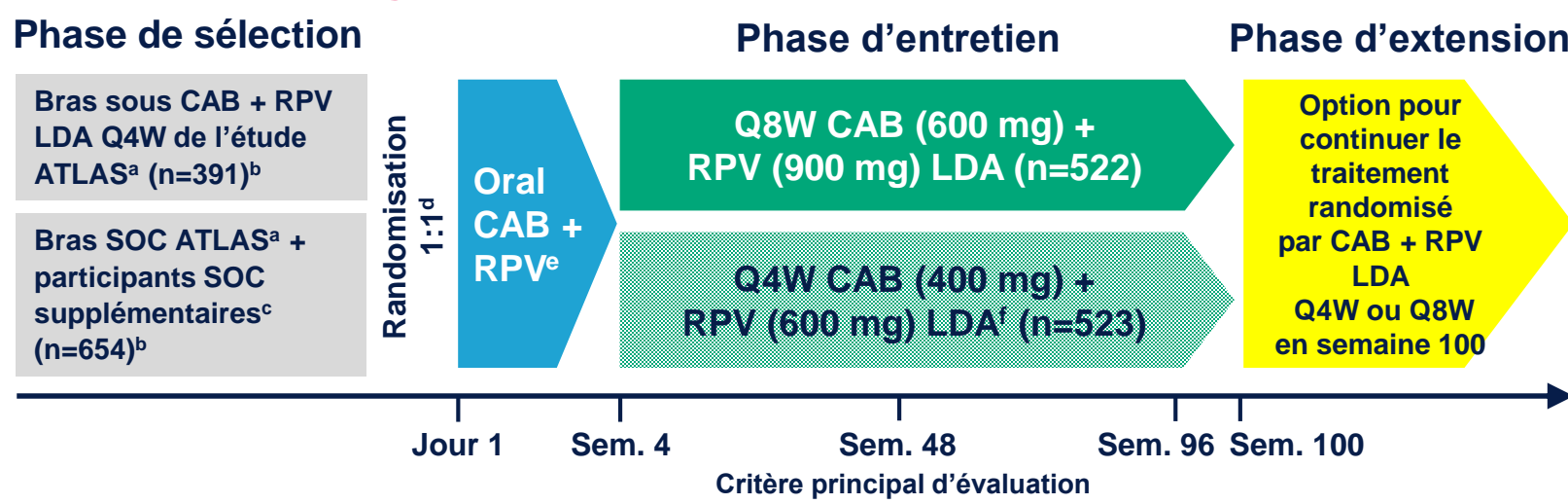
Introduction

- Le cabotégravir (CAB), un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase, et la rilpivirine (RPV), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, ont été approuvés aux États-Unis, au Canada et dans l'Union européenne comme le premier régime injectable complet à longue durée d'action (LDA) pour le maintien de la suppression virologique chez les personnes vivant avec le VIH-1¹⁻³
- L'association CAB + RPV LDA administrée tous les mois^{4,5} ou tous les 2 mois⁶ peut permettre de répondre à certains défis associés à la prise quotidienne d'un TARV par voie orale, tels que la stigmatisation, le nombre de comprimés et la fatigue de la prise orale quotidienne, les contraintes alimentaires et l'observance.
- Dans le cadre de l'étude ATLAS-2M, l'association CAB + RPV LA toutes les 8 semaines (Q8W) était non inférieure à l'administration toutes les 4 semaines (Q4W) pour maintenir la suppression virologique pendant 48 semaines⁶
- Ici, nous rapportons les résultats de l'étude ATLAS-2M à la Semaine 96

Méthodes

- Les participants contrôlés virologiquement qui avaient reçu CAB + RPV LDA Q4W ou un TARV oral standard (SOC) dans l'étude ATLAS, ainsi que les participants supplémentaires ayant pris un TARV SOC depuis ≥ 6 mois sans échec virologique ont été randomisés pour recevoir CAB + RPV LDA Q8W ou Q4W (Fig. 1)

Figure 1. Schéma de l'étude ATLAS-2M : Étude de phase 3b, randomisée, multicentrique, en groupes parallèles, de non-infériorité, en ouvert



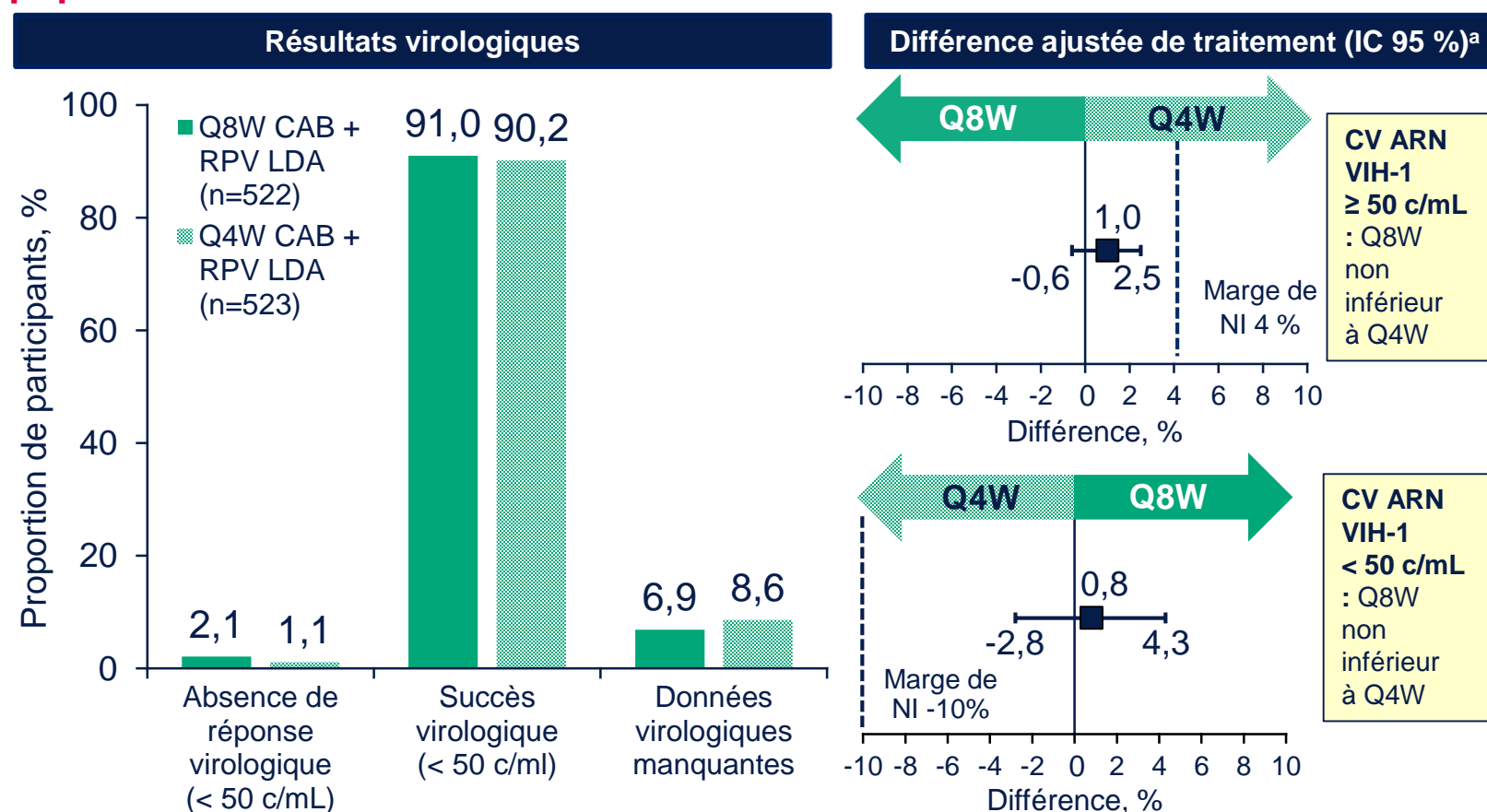
*Les participants de l'étude ATLAS doivent avoir été sous CAB + RPV LDA Q4W ou un traitement ARV en cours au moins jusqu'à la Semaine 52 avec une CV ARN du VIH-1 < 50 c/mL lors de la sélection. [†]Population ITT-E: Les participants sous SOC qui ne sont pas de l'étude ATLAS doivent avoir été sous traitement ARV ininterrompu ≥ 6 mois avant la sélection avec ≥ 2 mesures de CV ARN du VIH-1 < 50 c/mL dans les 12 mois précédant la sélection (1 entre 12 et 6 mois et 1 dans les 6 mois suivant la sélection). Les participants étaient exclus s'ils avaient des antécédents d'échec virologique ou des preuves de résistance virologique. [‡]La randomisation a été stratifiée en fonction de l'exposition antérieure au CAB + RPV (0 semaine, 1-24 semaine, > 24 semaines). [§]En excluant les participants présentant une exposition antérieure au CAB + RPV dans ATLAS. [¶]Pour les participants du groupe Q4W ayant eu une phase orale CAB+RPV, la première dose de LDA était de 600 mg de CAB + 900 mg de RPV.

- Le critère d'évaluation principal était la proportion de participants présentant une CV ARN VIH-1 < 50 c/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot, population ITT-E)
- Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de participants avec une CV ARN VIH-1 ≥ 50 ou < 50 c/mL à la semaine 96 (analyse Snapshot ; population ITT-E)
- Les autres critères d'évaluation évalués à la semaine 96 comprenaient la fréquence d'échec virologique confirmé (EVC ; 2 taux plasmatiques consécutifs de CV ARN VIH-1 ≥ 200 c/mL), la fréquence de résistance virologique en cas d'EVC, la sécurité et la tolérance.

Résultats

- Sur 1045 participants recevant CAB + RPV LDA dans le cadre de l'étude ATLAS-2M, l'âge médian (intervalle) était de 42 (19-83) ans, 27 % étaient des femmes à la naissance et 73 % étaient blancs.
- Analyse Snapshot à la Semaine 96**
- À la Semaine 96, 11 (2,1 %) et 6 (1,1 %) participants recevant CAB + RPV LDA Q8W et Q4W, respectivement, avaient une CV ARN VIH-1 ≥ 50 c/mL, démontrant la non-infériorité du schéma Q8W par rapport à Q4W (Figure 2 ; Tableau 1)

Figure 2. Résultats virologiques de l'analyse Snapshot à la Semaine 96 dans la population ITT-E



NI, non-infériorité. ^aBasée sur une analyse stratifiée de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée en fonction de l'exposition antérieure au CAB + RPV (0 semaine, 1 à 24 semaines, > 24 semaines). ^b2 décès sont survenus dans la phase d'entretien, 1 dû à un septième rapporté dans l'analyse de la Semaine 48 (groupe Q8W) et 1 dû à un suicide après l'analyse de la Semaine 48 (groupe Q4W).

Tableau 1. Résultats virologiques de l'analyse Snapshot à la Semaine 96

Résultat, n (%)	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
CV ARN VIH-1 < 50 c/mL	475 (91,0)	472 (90,2)
Différence ajustée (IC à 95 %) ^a	0,8 (-2,8; 4,3)	
CV ARN VIH-1 ≥ 50 c/mL	11 (2,1)	6 (1,1)
Différence ajustée (IC à 95 %) ^a	1,0 (-0,6; 2,5)	
Données dans la fenêtre n'étant pas inférieures au seuil	2 (0,4)	2 (0,4)
Arrêt pour manque d'efficacité	8 (1,5)	3 (0,6)
Interruption pour d'autres motifs et données non inférieures au seuil	1 (0,2)	1 (0,2)
Données virologiques manquantes	36 (6,9)	45 (8,6)
Arrêt de l'étude pour EI ou décès ^b	17 (3,3)	17 (3,3)
Arrêt de l'étude pour d'autres raisons	16 (3,1)	27 (5,2)
Poursuit l'étude mais données manquantes dans la fenêtre	3 (0,6)	1 (0,2)

^aD'après l'analyse stratifiée de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustée en fonction de l'exposition antérieure au CAB + RPV (0 semaine, 1 à 24 semaines, > 24 semaines). ^b2 décès sont survenus dans la phase d'entretien, 1 dû à un septième rapporté dans l'analyse de la Semaine 48 (groupe Q8W) et 1 dû à un suicide après l'analyse de la Semaine 48 (groupe Q4W).

- L'association CAB + RPV LDA a maintenu des niveaux élevés de suppression virologique, avec ≥ 90 % des participants de chaque groupe ayant une CV ARN VIH-1 < 50 c/mL à la Semaine 96.

- 36 (6,9 %) participants du groupe Q8W et 45 (8,6 %) dans le groupe Q4W n'avaient pas de données virologiques à la semaine 96, principalement en raison d'interruptions dues à des événements indésirables (EI) ou pour d'autres raisons
- 4 participants avaient des données virologiques manquantes à la Semaine 96 pour des raisons liées au COVID-19, mais aucune interruption n'a été attribuée à la pandémie de COVID-19

Échec virologique

- Jusqu'à la semaine 96, la proportion de participants répondant aux critères d'EVC était faible (n=11/1045 [1 %] ; Tableau 2)

Tableau 2. Résumé des EVC jusqu'à la semaine 96

	N	EVC, n (%)	EVC avec RAM à la RPV ^a	RAM à la RPV observées lors de l'échec	EVC avec RAM aux INI ^a	RAM aux INI observées lors de l'échec
Q8W	522	9 (1,7)	7/9	K101E, E138E/K, E138A, Y188L, Y181C	5/9	Q148R ^b , N155H ^b
Q4W	523	2 (0,4)	1/2	K101E, M230L	2/2	E138E/K, Q148R, N155N/H

^aPour les personnes présentant des RAM (mutation de résistance associée) observées lors de l'échec : 7 EVC sur 7 avec Q8W et 1 EVC sur 1 avec Q4W présentant une résistance à la RPV (indice de résistance > 2), et 3 EVC sur 5 avec Q8W et 1 EVC sur 2 avec Q4W présentant une résistance à CAB (indice de résistance $> 2,5$). ^bOu un mélange.

- 1 participant supplémentaire du groupe Q8W a satisfait aux critères d'EVC entre les semaines 48 et 96 (semaine 88) :
 - Ce participant était de sexe masculin et originaire des États-Unis, avec un IMC < 30 kg/m², avait un sous-type B du VIH-1 et une CV ARN VIH-1 = 1916 c/mL au moment de l'échec virologique suspecté, atteignant 9063 c/mL lors de la visite de confirmation.
 - La K103N (RAM aux INNTI) et la Y181C (RAM à la RPV) ont été détectées dans le plasma à l'échec virologique et rétrospectivement dans les PBMC à l'inclusion.
 - Aucune RAM aux INI n'était présente dans le plasma lors de l'échec virologique ou dans les PBMC à l'inclusion ; la substitution L74L/I de l'intégrase était présente à l'inclusion.
- 10/11 participants avec EVC ont été recontrôlés virologiquement sous un TARV oral alternatif ; 1 participant était inobservable à un TARV à base d'inhibiteurs de protéase.
- Les virus des participants avec EVC ont tous conservé une sensibilité phénotypique au dolutégravir.

Innocuité et tolérance

- Les profils d'EI étaient similaires entre les schémas Q8W et Q4W et étaient cohérents avec l'analyse à 48 semaines (Tableau 3)

Tableau 3. Résumé des EI

Événement, n (%) [Δ] ^a	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
Tous les EI	488 (93) [+15]	499 (95) [+17]
EI liés au traitement	415 (80) [+15]	413 (79) [+14]
Hors RSI	122 (23) [+13]	146 (28) [+21]
Tous les EI de grade ≥ 2 -3	57 (11) [+16]	65 (12) [+16]
Liés au traitement, hors RSI ^b	8 (2) [+4]	10 (2) [+5]
EI entraînant l'arrêt	18 (3) [+6]	19 (4) [+6]
Liés au traitement, hors RSI	8 (2) [+3] ^c	12 (2) [+4] ^d
Tous les EIG	33 (6) [+6]	28 (5) [+9]
Liés au traitement, hors RSI	3 (<1) [+1] ^e	3 (<1) [+2] ^f

^aNouveaux participants présentant des EI depuis l'analyse de la semaine 48. ^bLe nombre d'EI associés au traitement dans chaque bras était de grade 4 ; aucun n'était de grade 5. ^cMalaise et hyperhidrose (n=1), céphalées (n=1), ostéonécrose (n=1). ^dTroubles de l'attention et du sommeil (n=1), nausées et vertiges (n=1), hypersensibilité médicamenteuse (n=1), infarctus du myocarde (n=1). ^eOstéonécrose (n=1). ^fHypersensibilité médicamenteuse (n=1) et infarctus du myocarde (n=1).

- Le type et la fréquence des EI étaient similaires entre les groupes, les EI liés au traitement sans réaction au site d'injection (RSI) les plus fréquents étant la fièvre et la fatigue.
- La plupart des RSI étaient de grade 1 ou 2 (99 % ; n=7453/7557), avec une durée médiane de 3 jours (tableau 4).

Tableau 4. Synthèse des RSI

Paramètre	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
Injections, n	12 832	23 855
Évènement de RSI, n	3 400	4 157
Douleur au site d'injection, n (% des injections)	2 662 (21)	3 295 (14)
Nodule au site d'injection, n (% des injections)	188 (1)	297 (1)
Inconfort au site d'injection, n (% des injections)	134 (1)	148 (<1)
RSI de grade 3, n ^a	54	50
Durée médiane (IQR), jour	3 (2,5)	3 (2,5)
Participants se retirant pour des raisons liées à l'injection, n (% des participants)	7 (1)	11 (2)

^aAucun RSI de grade 4 ou 5.

- La proportion de participants rapportant des RSI a diminué à la semaine 96 (Q8W : 74/473 [16%]; Q4W : 54/468 [12%]) par rapport à la semaine 48 (Q8W : 115/493 [23%]; Q4W : 100/488 [20%])
- < 2 % des participants se sont retirés de l'étude pour des raisons liées à l'injection, avec seulement 1 participant (groupe Q8W) se retirant depuis l'analyse à 48 semaines.

Conclusions

- Les schémas CAB + RPV LDA Q8W et Q4W ont maintenu des niveaux élevés de suppression virologique (91 % et 90 %, respectivement) après 96 semaines de traitement
 - Peu de participants avaient une CV ARN VIH-1 ≥ 50 c/mL (2 % en Q8W et 1 % en Q4W) à la semaine 96, démontrant la non-infériorité du schéma Q8W vs Q4W.
- Les taux d'EVC étaient globalement faibles (n=11/1045 [1 %]), avec seulement 1 participant (groupe Q8W) répondant aux critères d'EVC dans la deuxième année de traitement.
- L'association CAB + RPV LDA était bien tolérée et présentait un profil de tolérance comparable entre les groupes Q8W et Q4W
 - Aucun nouveau signal identifié concernant la tolérance depuis l'analyse à la Semaine 48
 - Les RSI étaient principalement de grade 1 ou 2 (99 %), de courte durée (durée médiane de 3 jours) et diminuaient en incidence au fil du temps.
- Ces données d'efficacité, d'innocuité et de tolérance à plus long terme soutiennent l'association CAB + RPV LDA administrée tous les mois ou tous les 2 mois comme traitement complet pour le maintien de la suppression virologique chez les adultes infectés par le VIH-1.

Remerciements : Les auteurs remercient tous ceux qui ont contribué à la réussite de l'étude ATLAS-2M, notamment tous les participants à l'étude et leur famille, les investigateurs cliniques de l'étude ATLAS-2M et leur personnel, ainsi que les sites d'étude. L'étude ATLAS-2M a été financée par ViiV Healthcare et Janssen Pharmaceuticals. L'assistance rédactionnelle et le support de conception graphique de ce poster ont été assurés sous la direction des auteurs par MedThink SciCom et Laurent Finkelsztejn de ViiV Healthcare France et ont été financés par ViiV Healthcare. Les données de ce poster avaient déjà été présentées dans leur intégralité lors de la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI) qui s'est tenue en virtuel du 6 au 10 mars 2020, dans le cadre du « Science Spotlight ».

Références : 1. Cabenuva [informations de prescription]. ViiV Healthcare; 2021. 2. Cabenuva [monographie de produit]. ViiV Healthcare; 2020. 3. Vocabria [résumé des caractéristiques du produit]. ViiV Healthcare BV; 2020. 4. Orkin et al. *N Engl J Med*. 2020;382:1124-1135. 5. Swindells et al. *N Engl J Med*. 2020;382:1112-1123. 6. Overton et al. *Lancet*. 2020;396:1994-2005.