

Table des matières

I AGENTS ANTI-VIH

A. Évolution des inhibiteurs de l'intégrase	1
B. Bictégravir contre dolutégravir	3
C. Bictégravir + TAF + FTC contre Triumeq	6
D. Médicaments à action prolongée contre le VIH	9
E. Quelle est la prochaine étape pour les médicaments à action prolongée contre le VIH?	12

I AGENTS ANTI-VIH

A. Évolution des inhibiteurs de l'intégrase

Le premier inhibiteur de l'intégrase, le raltégravir (Isentress), a été homologué au Canada et dans les autres pays à revenu élevé il y a une décennie. Au cours des années subséquentes, deux autres inhibiteurs de l'intégrase ont été approuvés :

- dolutégravir (Tivicay), aussi en combinaison avec l'abacavir et 3TC dans un seul comprimé appelé Triumeq
- elvitégravir en combinaison avec le cobicistat, le ténofovir TF et FTC (emtricitabine) dans un seul comprimé appelé Stribild
- elvitégravir en combinaison avec le cobicistat, TAF (ténofovir alafénamide) et FTC dans un seul comprimé appelé Genvoya

En 2017, une nouvelle formulation de raltégravir a été approuvée dans les pays à revenu élevé sous le nom d'Isentress HD. Cette formulation est disponible au Canada et se prend une seule fois par jour.

Les inhibiteurs de l'intégrase ont mérité une place privilégiée dans de nombreuses lignes directrices thérapeutiques grâce à leur activité puissante contre le VIH. Lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement initial du VIH, les régimes à base d'inhibiteur de l'intégrase réduisent habituellement la quantité de VIH dans le sang (charge virale) de façon rapide, comparativement à d'autres régimes.

Les régimes à base d'elvitégravir doivent inclure un agent de potentialisation appelé cobicistat. Ce dernier augmente la concentration du médicament

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

dans le sang et la maintient ainsi afin qu'une posologie unique quotidienne (une prise par jour) soit possible. Un inconvénient du cobicistat réside toutefois dans le fait qu'il peut interagir avec de nombreux autres médicaments, de sorte que leur concentration dans le sang augmente ou diminue; cet effet ressemble à celui d'un agent de potentialisation plus ancien appelé ritonavir.

Il est probable que le nouvel inhibiteur de l'intégrase bictégravir sera approuvé au Canada d'ici le milieu de 2018. Le bictégravir sera offert en coformulation (c'est-à-dire dans le même comprimé) avec deux autres médicaments anti-VIH : TAF et FTC. Il est possible de prendre ce comprimé une fois par jour. Contrairement aux régimes fondés sur l'élvitégravir, aucune potentialisation ne sera nécessaire avec le bictégravir.

Plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous rendrons compte de deux essais cliniques pivots qui ont comparé l'efficacité et l'innocuité de la combinaison bictégravir + TAF + FTC à celles d'un régime fondé sur le dolutégravir. En général, les deux régimes se sont révélés efficaces et tolérables, et les taux de problèmes de santé mentale et de sommeil ont été faibles. Notons que la faible incidence de tels problèmes est normale lors des essais cliniques randomisés sur les médicaments anti-VIH parce que ces études recrutent des personnes en relativement bonne santé. Après l'homologation, il est important que des études de suivi d'envergure soient menées dans la communauté auprès des personnes qui prennent les médicaments approuvés afin de déterminer si les effets secondaires diffèrent de ceux signalés lors des essais cliniques randomisés. Il arrive aussi que les études du monde réel de ce genre détectent des effets secondaires rares, et dans certains cas des effets qui se produisent après longtemps ou qui n'ont pas été observés plus tôt.

Les premiers essais cliniques sur les inhibiteurs de l'intégrase plus récents avaient une faiblesse majeure : ils ont recruté trop peu de femmes. Par conséquent, les compagnies pharmaceutiques se voient maintenant obligées de mener des études auprès de femmes vivant avec le VIH. De telles études ont déjà été menées sur le dolutégravir et sont en cours sur le bictégravir.

Retour au bictégravir

Un comprimé contenant à la fois bictégravir + TAF + FTC aura les avantages suivants :

- Avant de commencer le traitement, il ne sera pas nécessaire d'effectuer un test de dépistage de l'hypersensibilité à l'abacavir (comme cela est nécessaire pour les régimes contenant ce médicament, tels que Triumeq, qui contient aussi l'inhibiteur de l'intégrase dolutégravir).
- La combinaison TAF + FTC aura une activité puissante contre le virus de l'hépatite B, ce qui sera utile aux personnes co-infectées par ce virus.

Dans leurs commentaires au sujet des essais pivots sur le bictégravir, des médecins de Londres en Angleterre et de Johannesburg en Afrique du Sud ont soulevé les points suivants :

Rifampine (utilisée pour le traitement de la tuberculose)

« Bien qu'il soit possible de co-administrer le dolutégravir avec le puissant inducteur [de l'enzyme] rifampine à raison d'une dose doublée de 50 mg deux fois par jour, les données sur l'ajustement de la dose du bictégravir ne sont pas disponibles, et il se peut qu'une version non coformulée de bictégravir pour permettre de tels ajustements de la dose ne soit pas disponible non plus. »

Grossesse

« Bien que les données attestant l'innocuité du dolutégravir dans la grossesse s'accumulent, le bictégravir et TAF doivent tous deux faire les preuves de leur innocuité chez les femmes enceintes et leurs bébés. »

Chez les personnes déjà traitées

Les premiers essais cliniques de phase III sur le bictégravir ont porté sur des personnes qui suivaient un traitement pour la première fois. Cependant, des essais cliniques sur des personnes séropositives déjà traitées sont également en cours, et les résultats obtenus auprès de cette population seront publiés au cours des prochains mois.

RÉFÉRENCES :

1. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictégravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutégravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; *in press*.
2. Margolis DA, Gonzales-Garcia J, Stellbrink H-J. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1499-1510.

B. Bictégravir contre dolutégravir

Le bictégravir est un nouvel inhibiteur de l'intégrase qui est offert en coformulation (c'est-à-dire dans le même comprimé) avec deux autres médicaments anti-VIH : TAF (ténofovir alafénamide) et FTC.

Cette coformulation fait actuellement l'objet d'essais cliniques chez des personnes ayant le VIH. Nous rendons compte des premiers essais de phase III dans ce numéro de *TraitementActualités*. Dans cette section, nous mettons l'accent sur un de ces essais qui a comparé les régimes suivants :

- bictégravir + TAF + FTC + placebo
- dolutégravir + TAF + FTC + placebo

Dans cet essai clinique, les deux régimes ont été très efficaces et bien tolérés sur une période d'un an. Les effets secondaires ont été moins courants parmi les utilisateurs du bictégravir (18 %) que chez les participants recevant le dolutégravir (26 %).

Détails de l'étude

Des chercheurs ont inscrit plus de 600 personnes séropositives à cette étude dans les pays suivants :

- Canada
- Australie
- Belgique
- République dominicaine
- France
- Allemagne
- Italie
- Espagne
- Royaume-Uni
- États-Unis

Les chercheurs ont analysé les données recueillies auprès de 320 personnes qui ont reçu le régime à base de bictégravir et de 325 personnes qui ont reçu le régime à base de dolutégravir.

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- 88 % d'hommes, 12 % de femmes
- 60 % des participants vivaient aux États-Unis
- près de 90 % n'avaient aucun symptôme de l'infection au VIH
- charge virale : 28 000 copies/ml
- 15 % avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 440 cellules/mm³
- co-infection au virus de l'hépatite B : 3 %
- co-infection au virus de l'hépatite C : 2 %

Résultats

Dans l'ensemble, les résultats obtenus après un an ont laissé croire que les deux régimes avaient des effets semblables. Selon le régime, les participants avaient une charge virale de moins de 50 copies/ml au bout d'un an dans les proportions suivantes :

- régime à base de bictégravir : 89 %
- régime à base de dolutégravir : 93 %

Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

Lorsque les chercheurs ont analysé les échantillons de sang à l'aide d'un test de la charge virale ayant une limite inférieure de détection de 20 copies/ml, voici les proportions de participants ayant une charge virale supprimée selon le régime utilisé :

- régime à base de bictégravir : 82 %
- régime à base de dolutégravir : 87 %

Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

Le taux plus faible de suppression virologique observé chez les utilisateurs du bictégravir s'est produit parce que les participants qui prenaient ce médicament ont été plus nombreux (11 en tout) à quitter prématurément l'étude pour une variété de raisons (telles que la perte de contact avec la clinique, un déménagement, le retrait du consentement pour des raisons non spécifiées, etc.). Parmi les personnes traitées par le régime à base

de dolutégravir, trois ont quitté prématurément l'étude pour des raisons semblables. (Notons que les données virologiques portant sur les personnes qui quittent une étude sont exclues de l'analyse finale de l'efficacité, peu importe le médicament en question.)

Les facteurs suivants n'ont pas eu d'impact sur la réponse des participants aux régimes :

- âge
- race/ethnie
- charge virale
- compte de CD4+
- région/pays

La quatrième semaine

Lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'un traitement antirétroviral (TAR), les inhibiteurs de l'intégrase peuvent réduire rapidement la charge virale dans le sang. À la quatrième semaine de cette étude, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- régime à base de bictégravir : 75 %
- régime à base de dolutégravir : 80 %

Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

Changements dans le compte de CD4+

Après un an de traitement, le compte de CD4+ des participants avait augmenté en moyenne comme suit :

- régime à base de bictégravir : 180 cellules/mm³
- régime à base de dolutégravir : 201 cellules/mm³

Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique.

Effets indésirables

Le terme *effets indésirables* est utilisé pour décrire une variété d'événements malheureux qui peuvent arriver aux participants au cours d'un essai clinique. Ces événements peuvent être causés par le processus pathologique sous-jacent, par les médicaments à l'étude ou encore par des circonstances n'ayant rien à voir avec l'étude (tel un accident).

Les effets indésirables ont été suffisamment embêtants ou graves pour pousser le nombre suivant de participants à quitter prématurément l'étude :

- régime à base de bictégravir : cinq personnes sont parties prématurément
- régime à dolutégravir : une personne est partie prématurément

Les personnes du groupe bictégravir ont abandonné prématurément l'étude pour les raisons suivantes :

- arrêt des battements du cœur (arrêt cardiaque) : une personne
- paranoïa : une personne
- douleur à la poitrine : une personne
- augmentation du volume de l'abdomen : une personne
- combinaison de problèmes de sommeil, de maux de tête, de dépression et de problèmes gastro-intestinaux : une personne

Une évaluation poussée a permis de conclure que tous ces effets indésirables étaient liés aux médicaments à l'étude, sauf l'arrêt cardiaque et la paranoïa.

Le participant du groupe dolutégravir qui a quitté prématurément l'étude est parti parce qu'il avait la peau rouge et irritée. Cet effet n'a pas été attribué à l'exposition aux médicaments à l'étude.

Effets secondaires courants

La majorité des effets secondaires signalés ont été d'intensité légère à modérée. Voici la répartition des effets secondaires courants selon le régime :

Maux de tête

- régime à base de bictégravir : 13 %
- régime à base de dolutégravir : 12 %

Diarrhées

- régime à base de bictégravir : 12 %
- régime à base de dolutégravir : 12 %

Nausées

- régime à base de bictégravir : 8 %
- régime à base de dolutégravir : 9 %

Manque d'énergie

- régime à base de bictégravir : 6 %
- régime à base de dolutégravir : 8 %

Difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi

- régime à base de bictégravir : 5 %
- régime à base de dolutégravir : 4 %

Les symptômes graves des effets secondaires ont été rares, se produisant chez moins de 2 % des participants dans chaque groupe.

Décès

Trois personnes sont mortes au cours de l'étude pour les raisons suivantes :

- régime à base de bictégravir : chez une personne, une appendicite infectée est devenue débilitante et a provoqué un arrêt cardiaque
- régime à base de dolutégravir : chez une personne, la cause de décès était inconnue; chez l'autre, on soupçonnait un caillot sanguin pulmonaire

Il semble peu probable que les médicaments figurant dans cette étude aient causé ces décès.

Grossesse

Trois femmes de chaque groupe sont tombées enceintes au cours de l'étude. Dans tous les cas, les médecins de ces femmes ont changé leur régime pour une autre combinaison. Dans quatre cas, les femmes ont décidé de mener leur grossesse à terme, et aucune malformation n'a été détectée chez les nouveau-nés.

Il est à noter que, étant donné la faible proportion de femmes inscrites à cette étude, il n'est pas possible de tirer de conclusions fermes sur l'innocuité du bictégravir (un essai clinique sur le dolutégravir a déjà été mené chez les femmes). Un essai clinique sur un régime contenant le bictégravir est en cours chez des femmes séropositives.

Résultats de laboratoire

On a obtenu plusieurs résultats anormaux aux tests de laboratoire des participants dans les proportions suivantes :

- régime à base de bictégravir : 17 %
- régime à base de dolutégravir : 13 %

Aucune tendance n'a été observée en ce qui concerne ces anomalies. Les chercheurs ont cependant remarqué que les participants sous bictégravir qui avaient des taux d'enzymes hépatiques (AST, ALT) supérieurs à la normale avaient généralement quelques problèmes de santé touchant le foie lors de leur admission à l'étude, tels les suivants :

- taux élevés d'AST et d'ALT
- infection au virus de l'hépatite A
- consommation excessive d'alcool

Les personnes qui prennent le bictégravir ou le dolutégravir ont tendance à avoir un taux légèrement élevé du produit de déchets créatinine dans leur sang. Cela se produit aussi lorsque les gens prennent le médicament antiulcéreux cimétidine (Tagamet), peu importe leur statut VIH. La hausse modeste du taux de créatinine qui se produit sous l'effet du bictégravir ou du dolutégravir n'est pas considérée comme nocive par les chercheurs, et la situation se normalise lorsqu'on cesse de prendre les médicaments.

Aucun cas de lésion rénale ne s'est produit durant l'étude.

On n'a détecté aucun changement significatif dans les taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang.

Points à retenir

1. Les régimes contenant le bictégravir ou le dolutégravir ont généralement été bien tolérés et les symptômes d'effets secondaires graves ont été rares, se produisant chez moins de 2 % des participants.
2. Le bictégravir et le dolutégravir ont tous deux une puissante activité anti-VIH.
3. L'équipe de recherche a affirmé qu'un régime associant les médicaments bictégravir + TAF + FTC dans un seul comprimé « pourrait être un traitement de première intention simple, efficace et tolérable pour le VIH ».
4. Une proportion relativement faible des participants avaient un système immunitaire gravement affaibli (12 %) et/ou une charge virale élevée (19 %) avant de s'inscrire à l'étude. Il y a dix ans, ces proportions auraient probablement été plus élevées. La différence depuis une décennie réside dans le fait que l'amorce du TAR dès un stade précoce de l'infection au VIH donne lieu à un meilleur

état de santé, comme l'attestent les données. De plus, les traitements sont devenus plus faciles à tolérer depuis dix ans. Ainsi, la situation observée dans cette étude – faible proportion de personnes ayant un système immunitaire gravement affaibli et/ou une charge virale élevée – se reflète sans doute dans de nombreuses cliniques dans les pays à revenu élevé.

Disponibilité

Un seul comprimé contenant la combinaison bictégravir + TAF + FTC sera sans doute approuvé en premier aux États-Unis en 2017 puis dans l'Union européenne et au Canada vers le milieu de 2018. Il semble peu probable que le fabricant de ces médicaments, Gilead Sciences, aille produire un comprimé contenant le bictégravir seul.

RÉFÉRENCE :

Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictégravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutégravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; *in press*.

C. Bictégravir + TAF + FTC contre Triumeq

Triumeq est un traitement anti-VIH complet renfermé dans un seul comprimé contenant les médicaments suivants :

- dolutégravir (Tivicay) + abacavir + 3TC

Le bictégravir est un nouvel inhibiteur de l'intégrase qui sera probablement homologué au Canada d'ici le milieu de 2018.

Aux fins d'un essai clinique randomisé et contrôlé contre placebo mené auprès de quelque 600 personnes séropositives qui n'avaient jamais suivi de traitement anti-VIH auparavant, les chercheurs ont réparti les participants au hasard pour recevoir un des régimes suivants :

- bictégravir + TAF (ténofovir alafénamide) + FTC
- Triumeq

Au bout d'un an, les chercheurs ont trouvé que les deux régimes étaient très efficaces quant à la suppression du VIH et à l'augmentation du compte de CD4+. Les participants ont éprouvé des effets secondaires dans des proportions semblables sous l'effet des deux régimes. Cependant, les nausées ont été plus fréquentes chez les participants recevant Triumeq (17 %) que chez les participants recevant le régime à base de bictégravir (5 %). Les chercheurs ont attribué cette différence à la présence de l'abacavir dans Triumeq.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont inscrit des participants dans les pays suivants :

- Canada
- République dominicaine
- France
- Allemagne
- Italie
- Espagne
- Royaume-Uni
- États-Unis

Les participants avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- âge : 32 ans
- 91 % d'hommes, 9 % de femmes
- 91 % n'avaient aucun symptôme de l'infection au VIH
- charge virale en VIH : 30 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 450 cellules/mm³
- débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe : une évaluation de la santé rénale) : 125 ml/min

La durée prévue de cette étude est de trois ans; nous présentons ici les résultats obtenus durant la première année auprès de 314 participants recevant le régime à base de bictégravir et de 315 participants recevant le régime à base de dolutégravir.

Résultats : changement dans la charge virale et le compte de CD4+

Après un an, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- régime à base de bictégravir : 92 %
- régime à base de dolutégravir : 93 %

Comme cette différence n'est pas significative du point de vue statistique, on peut considérer le régime à base de bictégravir comme plus ou moins équivalent, c'est-à-dire non inférieur, au régime à base de dolutégravir.

Lorsque les chercheurs ont analysé les échantillons de sang à l'aide d'un test de la charge virale ayant une limite inférieure de détection de 20 copies/ml, voici les proportions de participants ayant une charge virale supprimée :

- régime à base de bictégravir : 87,6 %
- régime à base de dolutégravir : 86,3 %

Cette différence entre les deux régimes n'est pas significative du point de vue statistique.

Les comptes de CD4+ ont augmenté d'environ 230 cellules/mm³ au cours de l'étude et étaient semblables dans les deux groupes.

Effets indésirables

Le terme *effets indésirables* est utilisé pour décrire une variété d'événements malheureux qui peuvent arriver aux participants au cours d'un essai clinique. Ces événements peuvent être causés par le processus pathologique sous-jacent, par les médicaments à l'étude ou encore par des circonstances n'ayant rien à voir avec l'étude (tel un accident).

Dans cette étude, les chercheurs ont affirmé que, dans l'ensemble, « les deux [régimes] ont été bien tolérés et la plupart des effets secondaires signalés ont été d'intensité légère ou modérée ».

Des effets indésirables suffisamment embêtants ou graves pour pousser quelqu'un à quitter prématurément l'étude se sont produits chez quatre participants (1 %), dont tous recevaient le régime à

base de dolutégravir. Voici la répartition des effets secondaires en question :

- nausées et éruptions cutanées : une personne
- taux de plaquettes inférieur à la normale dans le sang : une personne
- inflammation du pancréas et excès de lipides dans les selles : une personne
- dépression : une personne

Selon les chercheurs, en général, « les effets indésirables touchant le système nerveux central et de nature psychiatrique se sont produits dans les mêmes proportions [sous l'effet des deux régimes] ». Ce point est important parce que nombre de rapports provenant de médecins particuliers et d'études par observation ont laissé croire que le dolutégravir était associé aux effets secondaires suivants chez certaines personnes (habituellement dans une proportion de 2 % à 6 %) :

- difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi
- mauvaise concentration
- irritabilité
- anxiété
- dépression

Que l'incidence de ce genre de problèmes soit semblable pour le bictégravir et le dolutégravir n'est pas étonnant parce que le bictégravir a une structure semblable à celle du dolutégravir.

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, les essais cliniques de phase III ont tendance à recruter des participants en relativement bonne santé qui sont enclins à continuer à prendre les médicaments à l'étude. Cependant, une fois qu'un médicament est approuvé et qu'il est largement utilisé dans la communauté par des personnes ayant des problèmes de santé (autre l'infection au VIH), d'autres effets secondaires peuvent être signalés. Dans un numéro futur de *TraitementActualités*, nous explorerons les rapports faisant état d'effets secondaires possibles des inhibiteurs de l'intégrase, et plus particulièrement les problèmes de santé mentale.

Personne n'est décédé durant cette étude.

Les taux d'effets secondaires courants (classés comme légers ou modérés) ont été les suivants :

Nausées

- régime à base de bictégravir : 10 %
- régime à base de dolutégravir : 23 %

Maux de tête

- régime à base de bictégravir : 11 %
- régime à base de dolutégravir : 24 %

Diarrhées

- régime à base de bictégravir : 13 %
- régime à base de dolutégravir : 13 %

Difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi

- régime à base de bictégravir : 4 %
- régime à base de dolutégravir : 6 %

Fatigue inattendue

- régime à base de bictégravir : 6 %
- régime à base de dolutégravir : 9 %

Vomissements

- régime à base de bictégravir : 4 %
- régime à base de dolutégravir : 5 %

Densité minérale osseuse (DMO)

Les personnes vivant avec l'infection au VIH courent un plus grand risque d'avoir des os plus minces que la normale (DMO réduite). De plus, suite à l'introduction d'un traitement antirétroviral combiné (TAR), la DMO a tendance à baisser de 2 % et 4 % puis à se stabiliser après un an ou deux. Les raisons de ce phénomène ne sont pas encore claires.

Dans la présente étude, la DMO a baissé en moyenne de 1 % chez les participants au cours d'un an. Aucune différence n'a été constatée entre les deux régimes en ce qui concerne le changement dans la DMO.

Reins

Aucun participant n'a subi de dommage grave aux reins. Les évaluations complexes de la santé rénale n'ont pas détecté de lésion rénale subtile, ce qui atteste l'innocuité des régimes étudiés.

Lipides — cholestérol et triglycérides

Il ne semblait pas y avoir de différence cliniquement significative entre les deux régimes en ce qui concerne les taux de lipides.

Points à retenir

Selon les chercheurs, les régimes fondés sur le bictégravir ou le dolutégravir offrent plusieurs avantages, dont les suivants :

- Lorsqu'ils sont utilisés en association avec deux analogues nucléosidiques, ils sont généralement efficaces pour réduire la charge virale.
- Ils ne nécessitent pas l'ajout d'un agent de potentialisation comme le cobicistat (ingrédient de Genvoya et de Stribild) ou le ritonavir.
- Ils sont offerts sous forme de traitement complet dans un seul comprimé.

Comme nous l'avons mentionné ailleurs dans ce numéro de *TraitementActualités*, certains chercheurs ont remarqué que la combinaison bictégravir + TAF + FTC offrait aussi les avantages suivants :

- Il contient deux médicaments anti-hépatite B (TAF et FTC) dans un seul comprimé, ce qui devrait être utile aux personnes co-infectées par le VIH et le virus de l'hépatite B.
- Il n'est pas nécessaire de soumettre les patients à un test de dépistage de l'hypersensibilité avant de commencer le traitement. (Dans le cas des régimes contenant l'abacavir, tel Triumeq, il faut effectuer préalablement un test de dépistage de l'hypersensibilité à l'abacavir pour évaluer le risque de ce problème).

Vers l'avenir

- Un seul comprimé contenant la combinaison bictégravir + TAF + FTC devrait être approuvé au Canada à l'été 2018.
- Un essai clinique sur la combinaison bictégravir + TAF + FTC est en cours chez des femmes séropositives.
- Les résultats obtenus avec le bictégravir chez des personnes déjà traitées pour le VIH devraient être disponibles au cours des prochains mois.

RÉFÉRENCE :

Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; *in press*.

D. Médicaments à action prolongée contre le VIH

Les formulations à action prolongée de deux médicaments anti-VIH sont présentement à l'étude dans le cadre d'essais cliniques :

- cabotégravir : un inhibiteur de l'intégrase expérimental offert sous forme orale et injectable
- rilpivirine : la formulation orale de cet analogue non nucléosidique (INNTI) est approuvée pour le traitement du VIH depuis de nombreuses années mais la formulation à action prolongée est expérimentale

Dans les essais cliniques, ces médicaments ont été administrés par injection intramusculaire profonde dans les fesses toutes les quatre à huit semaines.

Lors d'une étude appelée Latte-2, les chercheurs ont testé des régimes à action prolongée (AAP) du cabotégravir et de la rilpivirine chez des participants qui n'avaient jamais suivi de traitement anti-VIH auparavant. Initialement, les participants ont reçu les traitements sous forme orale pendant cinq mois. Ensuite, une fois que leur charge virale était supprimée, on les a répartis au hasard pour continuer à prendre la formulation orale ou encore pour recevoir un de deux régimes AAP. Les chercheurs ont trouvé que les médicaments AAP réussissaient généralement à maintenir la suppression du VIH dans le sang. Les effets secondaires des médicaments AAP, soit l'enflure et l'inconfort au site d'injection le plus souvent, étaient généralement légers et temporaires. Les effets secondaires graves associés aux médicaments AAP n'ont pas été courants.

Deux essais cliniques de phase III, soit la dernière étape de la mise au point des médicaments avant l'homologation, sont en cours sur les formulations AAP du cabotégravir et de la rilpivirine. L'essai Flair se déroule auprès de personnes ayant commencé le

TAR dans le cadre de l'étude, alors que l'essai Atlas porte sur des personnes déjà traitées.

Détails de l'étude

Dans l'étude Latte-2, les participants ont commencé le TAR par la prise des médicaments suivants sous forme orale une fois par jour :

- cabotégravir : 30 mg
- abacavir : 600 mg
- 3TC : 300 mg

Au bout de 20 semaines consécutives de traitement utilisant cette combinaison, les participants qui avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des trois régimes suivants :

- continuation de la formulation orale
- cabotégravir AAP 400 mg + rilpivirine AAP 600 mg en deux injections intramusculaires toutes les quatre semaines (régime de quatre semaines)
- cabotégravir AAP 600 mg + rilpivirine AAP 900 mg en deux injections intramusculaires toutes les huit semaines (régime de huit semaines)

Pour le régime de quatre semaines, on effectuait deux injections de 2 ml de liquide chacune. Pour le régime de huit semaines, il s'agissait de deux injections de 3 ml de liquide chacune.

Les participants ont été recrutés dans les pays suivants :

- Canada
- France
- Allemagne
- Espagne
- États-Unis

Les participants avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- âge : mi-trentaine
- 92 % d'hommes, 8 % de femmes
- charge virale : 25 000 copies/ml
- 18 % des participants avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 490 cellules/mm³
- 3 % des participants avaient la co-infection au virus de l'hépatite C

Un total de 309 participants se sont inscrits à l'étude; 286 participants avaient une charge virale supprimée à la semaine 20.

Résultats

Après 20 semaines consécutives de traitement utilisant les formulations orales, 286 participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml et ont été répartis au hasard pour poursuivre le traitement oral ou pour recevoir un régime AAP dans un rapport de 1:2:2, comme suit :

- continuation de la formulation orale : 56 personnes
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 115 personnes
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 115 personnes

Résultats : semaine 32

À la 32^e semaine de l'étude, les proportions de participants ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml étaient les suivantes :

- continuation de la formulation orale : 91 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 94 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 95 %

Ces résultats portent à croire que les deux régimes AAP ont une efficacité semblable à celle du régime oral.

Résultats : semaine 48

Près d'un an après le début de l'étude, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- continuation de la formulation orale : 89 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 91 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 92 %

Résultats : semaine 96

Près de deux ans après leur admission à l'étude, les participants avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml dans les proportions suivantes :

- continuation de la formulation orale : 84 %

- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 87 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 94 %

Accent sur la virologie

À la semaine 48, 10 participants n'avaient pas de charge virale supprimée, comme suit :

- continuation de la formulation orale : une personne
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : une personne
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : huit personnes

Cinq des huit personnes recevant une formulation AAP avaient une charge virale détectable, soit entre 50 et 200 copies/ml. Quatre personnes sur cinq ont poursuivi l'étude et ont fini par avoir une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

Des chercheurs d'Australie qui n'étaient pas affiliés à cette étude ont suggéré la possibilité que des co-infections temporaires (rhume, grippe ou autre) aient causé une activation temporaire du système immunitaire chez certaines personnes suivant le régime de huit semaines dont la charge virale avait été supprimée initialement. Cela aurait fait en sorte que leur charge virale dépasse le seuil des 50 copies. Une fois ces infections résorbées, la charge virale de ces participants serait retombée sous le seuil des 50 copies, selon les chercheurs.

Comme aucun des participants suivant le régime de quatre semaines n'a connu d'échec virologique ou de charge virale faible mais détectable de façon persistante, le fabricant des formulations AAP, Viiv Healthcare, a choisi un régime posologique fondé sur des injections aux quatre semaines pour les essais cliniques de phase III.

Effets indésirables

Le terme *effets indésirables* est utilisé pour décrire une variété d'événements malheureux qui peuvent arriver aux participants au cours d'un essai clinique. Ces événements peuvent être causés par le processus pathologique sous-jacent, par les médicaments à l'étude ou encore par des circonstances n'ayant rien à voir avec l'étude (tel un accident).

Recevoir des injections intramusculaires profondes de 2 ou 3 ml de liquide est au mieux inconfortable et le plus souvent douloureux. Il n'est pas donc pas étonnant que les participants à l'étude Latte-2 qui ont reçu de telles injections aient signalé la douleur au site d'injection comme l'effet secondaire le plus courant du traitement :

- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 97 % des participants ont fait état de douleur
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 96 % ont fait état de douleur

Selon les chercheurs, la plupart (84 %) des participants qui ont parlé de douleur au site d'injection ont décrit celle-ci comme légère, alors que 16 % d'entre eux l'ont qualifiée de modérée. La douleur au site d'injection avait tendance à s'estomper trois jours après l'injection.

Deux participants seulement ont quitté prématurément l'étude à cause de réactions au site d'injection.

Les autres effets secondaires signalés se sont produits dans les proportions suivantes :

Diarrhées

- formulation orale : 20 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 28 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 23 %

Maux de tête

- formulation orale : 20 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 23 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 25 %

Un seul effet indésirable grave a été lié à l'exposition aux médicaments à l'étude, soit une migraine survenue au cours de la phase initiale de l'étude.

Décès

Deux personnes sont mortes durant l'étude.

Le premier décès est survenu pendant la phase initiale de l'étude alors que tous les participants prenaient les médicaments sous forme orale. Le participant en question est décédé dans un accident

de la route. Rien ne laissait croire que sa médication ait joué un rôle dans l'accident.

Le deuxième participant qui est mort suivait le régime d'injections AAP de quatre semaines. Il participait à l'étude depuis un an lorsqu'il a subi une crise de nature épileptique. Les chercheurs ont affirmé que ce décès était probablement lié à des « indices d'usage de drogues ».

Anomalies de laboratoire

On a obtenu des résultats de laboratoire anormaux graves ou très graves auprès de 32 participants, dans les proportions suivantes :

- formulation orale : 21 %
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : 28 %
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : 18 %

Des augmentations graves ou très graves ont été observées dans le taux de l'enzyme hépatique ALT dans les proportions suivantes :

- formulation orale : trois personnes
- injections de formulations AAP toutes les quatre semaines : quatre personnes
- injections de formulations AAP toutes les huit semaines : quatre personnes

Selon les chercheurs, ce problème était « largement attribuable » à une infection récente par le virus de l'hépatite C (qui infecte le foie et y cause de l'inflammation).

Des lésions hépatiques se sont produites chez deux participants recevant le cabotégavir par voie orale (en combinaison avec l'abacavir et 3TC). Un cas est survenu durant les 20 premières semaines de l'étude et l'autre plus tard. Les deux participants étaient asymptomatiques, et seules les analyses de sang effectuées au laboratoire ont détecté le problème. Lorsque les participants ont cessé de prendre les médicaments à l'étude, leurs enzymes hépatiques sont revenues à la normale.

Satisfaction

Des sondages ont révélé que 97 % des participants étaient très satisfaits de leur régime, qu'il soit oral ou injectable. En outre, plus de 99 % des

participants recevant un régime injectable ont affirmé qu'ils aimeraient recommencer si on leur offrait l'occasion de le faire. Parmi les participants recevant le régime oral, 78 % ont dit qu'ils continueraient de prendre des formulations orales des médicaments s'ils avaient le choix.

Il est probable que le très haut degré de satisfaction associé aux formulations injectables est attribuable à ce que les chercheurs appellent le « biais de sélection ». Autrement dit, l'étude a recruté des personnes qui espéraient recevoir des formulations injectables à action prolongée. En général, de telles personnes choisiraient de continuer à recevoir des injections de formulations AAP et ne seraient pas trop embêtées par les injections intramusculaires ou la douleur et l'inconfort temporaires qui les accompagnent. Dans la vie quotidienne d'une clinique VIH, c'est-à-dire en dehors d'un essai clinique, il n'est pas encore clair quelle proportion de personnes seraient prêtes à accepter une offre de traitement AAP (advenant son approbation).

Points à retenir

Latte-2 est la première étude à analyser l'innocuité et l'efficacité à long terme de deux régimes AAP chez des personnes séropositives.

Les deux régimes AAP ont réussi à maintenir la suppression virale chez les participants dans une proportion semblable à celle du régime oral.

Il ne s'est produit que deux cas d'échec virologique (charge virale supérieure à 200 copies/ml de façon persistante) parmi les 230 participants qui ont reçu un régime AAP.

Les réactions au site d'injection (douleur) se produisaient fréquemment mais elles étaient généralement légères ou modérées et s'estompaient après quelques jours.

RÉFÉRENCE :

Margolis DA, Gonzales-Garcia J, Stellbrink H-J. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomized, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 23; 390(10101):1499-1510.

E. Quelle est la prochaine étape pour les médicaments à action prolongée contre le VIH?

Deux essais cliniques de phase III sont en cours pour évaluer des formulations à action prolongée (AAP) de médicaments contre le VIH. Ces essais vont explorer l'innocuité et l'efficacité de formulations AAP chez des personnes qui commencent un premier traitement contre le VIH (essai Flair), ainsi que chez des personnes déjà traitées (essai Atlas). Les résultats provisoires devraient être disponibles dans la deuxième moitié de 2018.

Si les résultats des études Flair et Atlas s'avèrent favorables, le fabricant des médicaments AAP, Viiv Healthcare, soumettra un dossier de données aux autorités réglementaires. L'approbation devrait avoir lieu un an plus tard, peut-être à l'automne 2019.

Les études dont nous rendons compte ont testé des formulations AAP de médicaments pour le traitement du VIH. D'autres études sont en cours pour évaluer le cabotegravir AAP pour la prévention du VIH. Lorsque les médicaments sont utilisés à cette fin, on parle de prophylaxie pré-exposition ou PrEP. Les résultats de ces études devraient arriver en 2019.

Questions non résolues

Dans leurs commentaires au sujet de l'essai Latte-2, des chercheurs australiens ont affirmé que le TAR injectable « pourrait être attrayant pour certaines voire de nombreuses personnes vivant avec le VIH ». Ils soulignent toutefois aussi qu'« il y aura inévitablement un compromis à faire entre l'avantage de ne pas avoir à suivre fidèlement un traitement oral et l'inconvénient et l'inconfort associés au TAR injectable à action prolongée. »

Il y a d'autres enjeux associés aux traitements AAP qui auront un impact sur l'utilisation à grande échelle de ces médicaments. À titre d'exemple les chercheurs australiens ont souligné que « les systèmes de santé ne sont pas généralement configurés pour faciliter les injections régulières et récurrentes en temps opportun pour les personnes bien portantes. Il faudra de l'innovation, de la volonté politique et du temps pour changer cela ».

D'autres compagnies pharmaceutiques observent attentivement cette incursion de Viiv Healthcare dans le monde des formulations AAP. Si les efforts

de Viiv réussissent sur le plan financier, il est possible qu'une ou plusieurs autres compagnies décident de suivre son exemple.

Ressource

Traitements à action prolongée :
questions d'innocuité et autres enjeux –
TraitementActualités 214

RÉFÉRENCES :

1. Boyd MA, Cooper DA. Long-acting injectable ART: the next revolution in HIV? *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1468-1470.
 2. Margolis DA, Gonzales-Garcia J, Stellbrink H-J. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomized, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 23; 390(10101):1499-1510.
-

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur

Sean Hosein

Révision

RonniLyn Pustil

Traduction

Alain Boutilier

© CATIE, vol. 29, n° 4
octobre/novembre 2017

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60249F

(also available in English, ATI-60249E)

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementActualités* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Actualités infobépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Un guide pratique du traitement antirétroviral

Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;

www.twitter.com/CATIEInfo

par la poste :
555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada