

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

David A Margolis, Juan Gonzalez-Garcia, Hans-Jürgen Stellbrink, Joseph J Eron, Yazdan Yazdanpanah, Daniel Podzamczer, Thomas Lutz, Jonathan B Angel, Gary J Richmond, Bonaventura Clotet, Felix Gutierrez, Louis Sloan, Marty St Clair, Miranda Murray, Susan L Ford, Joseph Mrus, Parul Patel, Herta Crauwels, Sandy K Griffith, Kenneth C Sutton, David Dorey, Kimberly Y Smith, Peter E Williams, William R Spreen*

The Lancet, 24 juillet 2017

Monastir 19-20 octobre 2018

Pauline THILL

Introduction

Problème d'adhérence du traitement du VIH

Mauvaise compliance

- Echec thérapeutique
- Émergence de résistance



ARV injectables avec longue durée d'action

Cabotegravir

Analogue dolutegravir
inhibiteur intégrase
bonne tolérance orale
longue demi-vie
peu d'interaction
médicamenteuse

Rilpivirine

Inhibiteur non
nucléosidique de la RT

CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE

- **Essai phase 2 b : traitement oral**

Suppression virale à long terme

- **Essai phase 1**

Exposition persistante à > 30jours de l'injection IM

Pas d'interaction pharmacocinétique

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

Résultats à 96 semaines

Efficacité et tolérance

Injection IM de cabotegravir et rilpivirine
toutes les 4 ou 8 semaines

Matériels et méthodes

Inclusion

>18ans

pas de traitement ARV anterieur >10jours

ARV VIH >1000copies/ml

CD4>200

Exclusion

Résistance majeure

Grossesse

anticoagulation au long cours

coinfection VHB

Hépatopathie

Insuffisance rénale

Période induction : cabotegravir orale+ lamivudine + abacavir pendant 20 semaines

Puis **randomisation** en 3 groupes

poursuite ttt oral

Injection cabotegravir + rilpivrine toutes les 4 semaines

Injection cabotagravir + rilpivrine toutes les 8 semaines

Outcome

Critère de jugement 1^{re}

Proportion patients avec ARN VIH < 50/ml à S32

Proportion patients avec échec viro à S32

Incidence et sévérité des effets 2^{es} à S32

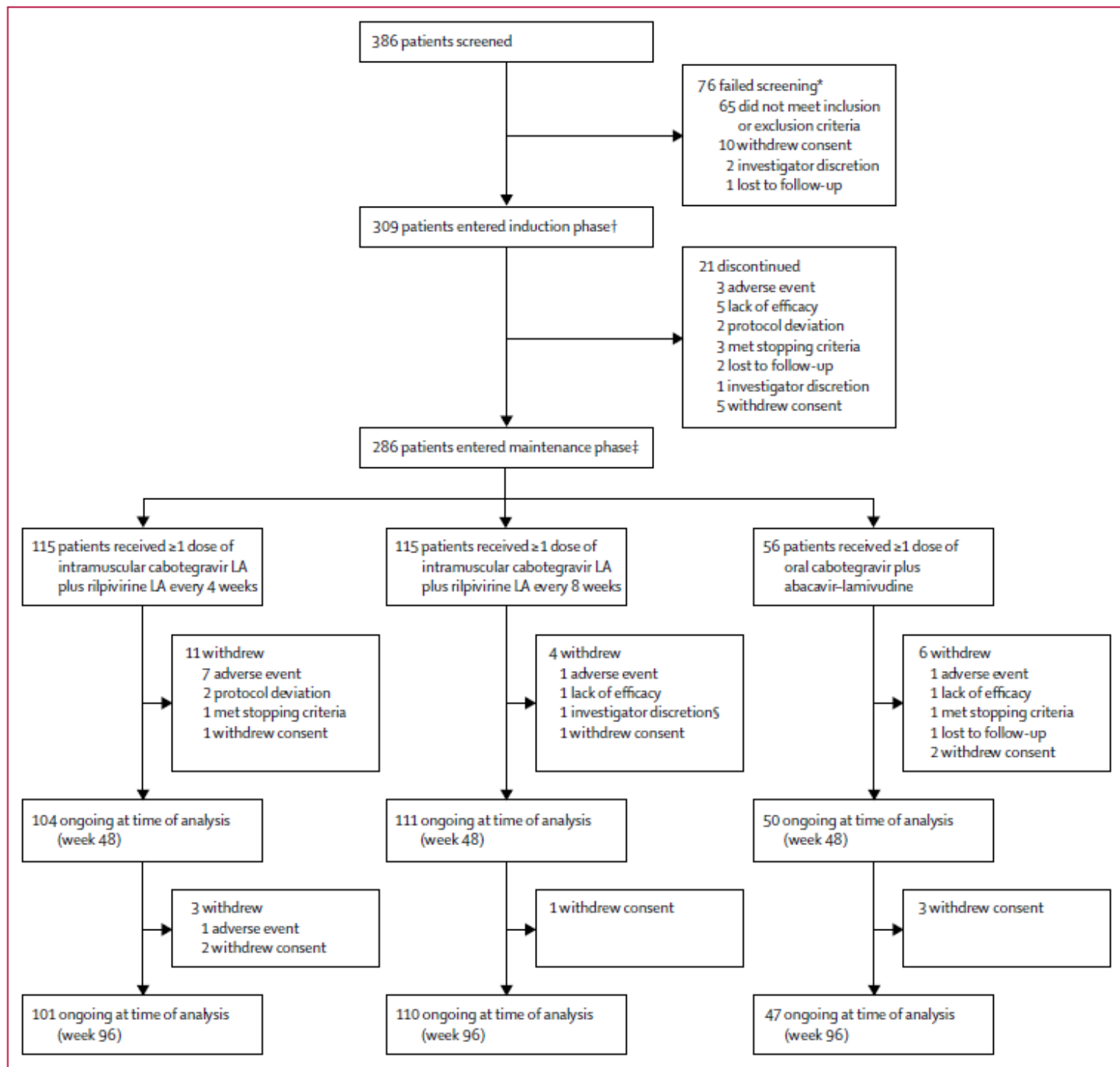
Critères de jugement 2^{es}

Proportion patients avec CV < 200 copies et < 50 copies à S96

Incidence émergence de R au traitement

Incidence de la progression de la maladie

Effets 2^{es} à S96



	Intramuscular cabotegravir LA plus rilpivirine LA every 4 weeks (n=115)	Intramuscular cabotegravir LA plus rilpivirine LA every 8 weeks (n=115)	Oral cabotegravir plus abacavir-lamivudine (n=56)	Total (n=286)
Age (years; range)	36 (19-62)	35 (20-64)	35 (19-57)	35 (19-64)
Sex				
Male	109 (95%)	107 (93%)	46 (82%)	262 (92%)
Female	6 (5%)	8 (7%)	10 (18%)	24 (8%)
Ethnic origin				
White	94 (82%)	93 (81%)	39 (70%)	226 (79%)
African American or African heritage	12 (10%)	17 (15%)	15 (27%)	44 (15%)
Other	9 (8%)	5 (4%)	2 (4%)	16 (6%)
Baseline HIV-1 RNA				
Log ₁₀ copies per mL	4.46 (4.00-4.97)	4.42 (4.05-4.80)	4.29 (4.01-4.74)	4.39 (4.03-4.83)
≥100 000 copies per mL	28 (24%)	16 (14%)	7 (12%)	51 (18%)
Baseline CD4+ cell count (cells per mm ³)	499 (359-624)	449 (343-618)	518 (417-630)	489 (359-624)
Hepatitis C co-infection	5 (4%)	3 (3%)	2 (4%)	10 (3%)
NRTI during induction				
Abacavir-lamivudine	107 (93%)	107 (93%)	53 (95%)	267 (93%)
Tenofovir-emtricitabine	8 (7%)	8 (7%)	3 (5%)	19 (7%)

Data are median (IQR) or n (%) unless stated otherwise. LA=long-acting. NRTI=nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

Table 1: Baseline demographics and disease characteristics (maintenance-exposed population)

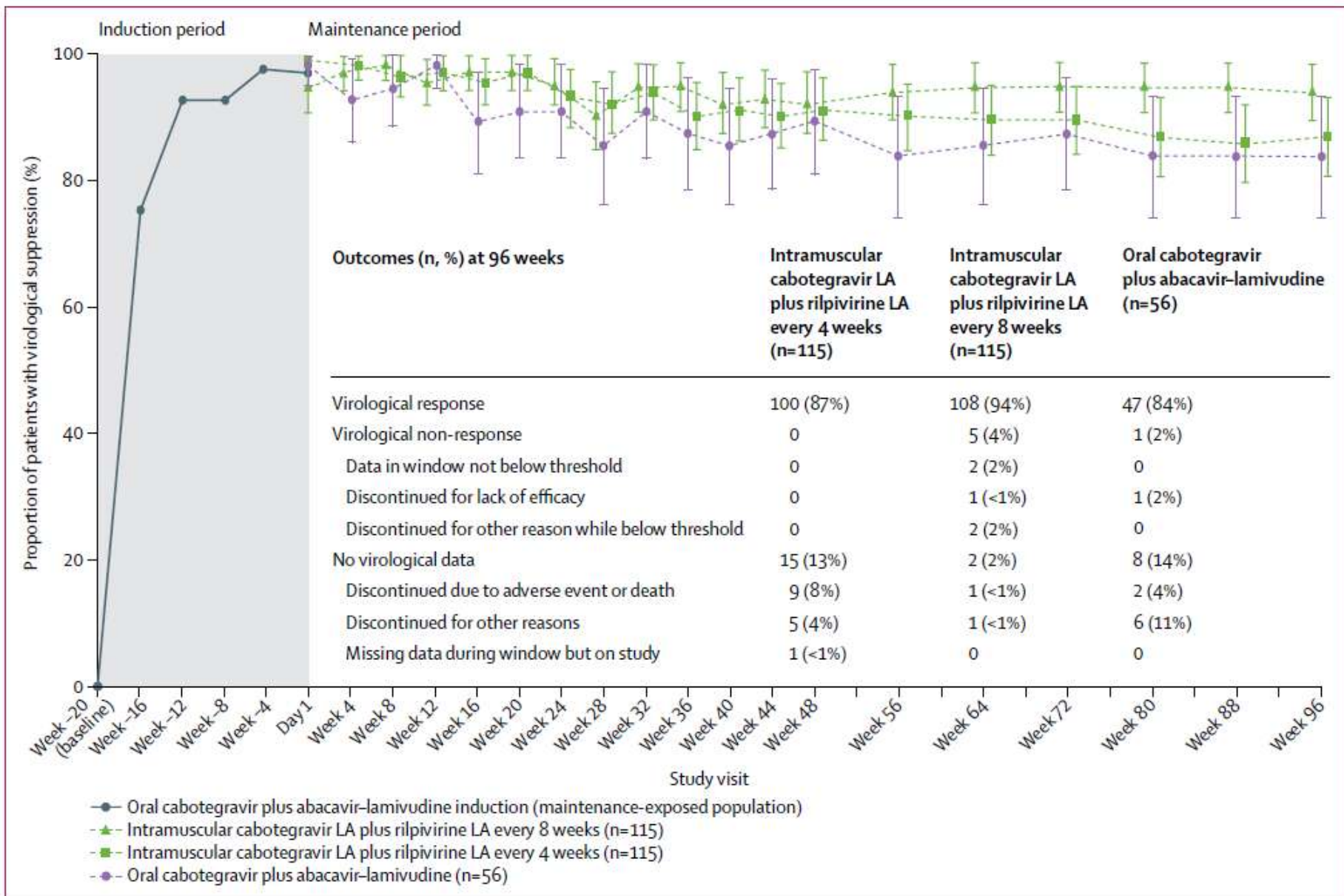


Figure 2: Proportion of patients with HIV-1 RNA concentration less than 50 copies per mL (FDA snapshot algorithm) by visit in the maintenance-exposed population and snapshot outcomes at week 96

Error bars show 95% CIs, derived using the normal approximation. FDA=US Food and Drug Administration. LA=long-acting.

Succès thérapeutique

Phase induction : 282(91%) patients avec CV<50/ml, dont 279 dans les 8 premières semaines

Phase entretien : à semaine 32, CV<50copies/ml

108 (94%) groupe 4 semaines

109 (95%) groupe 8 semaines

51 (91%) groupe oral

Pas de différence entre les groupes

Résultats confirmés à S48

S96 :

100 (87%) patient groupes 4S, 0 en échec virologique

108 (96%) patients CV <50 groupe 8S, 5 en échec virologique

47 (84%) patients groupe oral, 1 en échec virologique

Emergence de Résistances

- Traitement oral : pas d'émergence de mutants R pour RT, protéase et intégrase
- 2 patients dans le groupe 8 semaines

Tolérance

- **ES sévères**

11 patients avec inj° IM

7 avec ttt oral

Mais aucun lié au TTT

- **2 décès**

Un AVP

Une épilepsie réfractaire

- **Anomalies bio grade 3**

Pas de différence entre les gp

	Intramuscular cabotegravir LA plus rilpivirine LA every 4 weeks (n=115)		Intramuscular cabotegravir LA plus rilpivirine LA every 8 weeks (n=115)		Oral cabotegravir plus abacavir-lamivudine (n=56)	
	Grade 1-4†	Grade 3-4‡	Grade 1-4†	Grade 3-4‡	Grade 1-4†	Grade 3-4‡
Total adverse events*						
Any event	115 (100%)	21 (18%)	115 (100%)	24 (21%)	54 (96%)	7 (13%)
Injection-site pain	112 (97%)	6 (5%)	110 (96%)	8 (7%)	0	0
Nasopharyngitis	39 (34%)	0	35 (30%)	0	22 (39%)	0
Injection-site nodule	36 (31%)	1 (<1%)	29 (25%)	1 (<1%)	0	0
Injection-site swelling	34 (30%)	0	29 (25%)	1 (<1%)	0	0
Diarrhoea	32 (28%)	0	27 (23%)	0	11 (20%)	0
Injection-site pruritus	33 (29%)	0	25 (22%)	0	0	0
Headache	27 (23%)	0	29 (25%)	1 (<1%)	14 (25%)	1 (2%)
Injection-site induration	25 (22%)	0	29 (25%)	1 (<1%)	0	0
Injection-site warmth	21 (18%)	0	23 (20%)	1 (<1%)	0	0
Upper respiratory tract infection	13 (11%)	0	23 (20%)	0	7 (13%)	0
Injection-site bruising	14 (12%)	0	20 (17%)	0	0	0
Nausea	18 (16%)	0	16 (14%)	0	9 (16%)	0
Injection-site erythema	19 (17%)	0	13 (11%)	1 (<1%)	0	0
Pyrexia	16 (14%)	0	16 (14%)	0	3 (5%)	0
Gastroenteritis	15 (13%)	0	14 (12%)	0	6 (11%)	1 (2%)
Fatigue	14 (12%)	0	14 (12%)	0	4 (7%)	0
Syphilis	11 (10%)	0	17 (15%)	0	6 (11%)	0
Back pain	13 (11%)	0	15 (13%)	0	10 (18%)	0
Insomnia	13 (11%)	0	12 (10%)	0	4 (7%)	0
Bronchitis	12 (10%)	1 (<1%)	12 (10%)	0	6 (11%)	0
Cough	13 (11%)	0	11 (10%)	0	7 (13%)	0
Influenza	16 (14%)	0	6 (5%)	0	2 (4%)	0
Arthralgia	10 (9%)	0	12 (10%)	0	4 (7%)	0
Anogenital warts	11 (10%)	0	9 (8%)	0	2 (4%)	0
Pharyngitis	8 (7%)	0	12 (10%)	0	5 (9%)	0
Respiratory tract infection	11 (10%)	0	6 (5%)	0	6 (11%)	0
Asthenia	10 (9%)	0	7 (6%)	0	9 (16%)	0

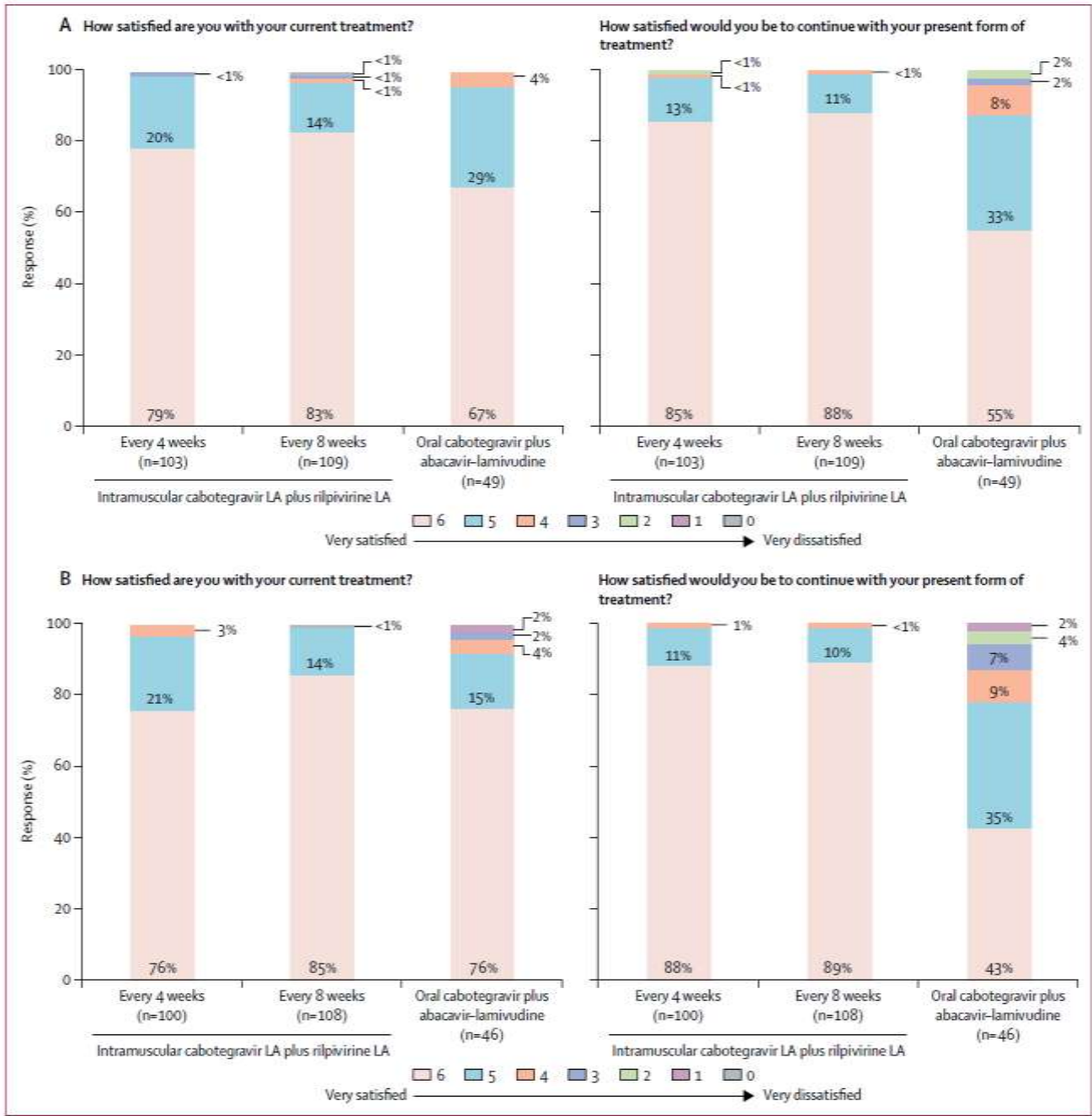


Figure 4: Summary of patient-reported outcomes at (A) week 48 (maintenance treatment) and (B) week 96
 The data are based on the observed case dataset of patients who completed questionnaires at week 48 and week 96 (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, status version). LA=long-acting.

Discussion

Le traitement injectable de longue durée d'action toutes les 4 ou 8 semaines a permis un **maintien de la suppression virale**

Bonne tolérance cabotegravir et rilpivirine

Pas d'interaction médicamenteuse

Forces et Limites

Forces

Etude de la suppression virale à long terme

Satisfaction des patients

Etude de la tolérance orale avant d'introduire le traitement IM

Limites

Absence d'aveugle

Prédominance d'hommes

+ CD4 < 200

=> pas représentatif population globale infectée par le VIH

Cabotegravir en oral et en IM => influence sur les ES

Conclusion

Results from the LATTE-2 study show high rates of efficacy and an acceptable safety profile for long-acting cabotegravir plus rilpivirine as injectable two-drug maintenance therapy in virologically suppressed patients with HIV. These results support the further evaluation of monthly long-acting cabotegravir plus rilpivirine as the first all-injectable ART regimen.

Merci pour votre attention!