

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 Podzamczar, 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

Introducción

- La adherencia al TAR es uno de los factores principales que compromete su eficacia.
- Las formulaciones de ARV de acción prolongada y administración inyectable cada ciertos períodos de tiempo puede resultar favorable para algunos pacientes pues evitaría la toma de medicación diaria así como la necesidad de guardar o transportar esta medicación.

Introducción

- Cabotegravir (CAB) es un análogo del inhibidor de la integrasa del VIH dolutegravir con elevada potencia antiviral (subnanomolar) y actividad frente un amplio abanico de cepas del VIH-1.
 - Buen perfil de eficacia y tolerabilidad por vía oral.
- Rilpivirina (RPV) es un ITINN, aprobado para el tratamiento de la infección por VIH en dosis de 25 administrado por vía oral una vez al día.
- En el EC fase 2b LATTE la combinación de CAB y RPV por VO demostró eficacia en el mantenimiento de la supresión viral (144 semanas) conseguida tras un periodo de tratamiento previo con CAB + ABC/3TC.

Introducción

- Tanto CAB como RPV pueden formularse en forma de suspensión de nanopartículas para administrarse de forma inyectable.
- Estas formulaciones de CAB y RPV se evaluaron en EC Fase 1 demostrando exposición prolongada durante al menos 30 días después de su inyección intramuscular.
- La combinación de CAB y RPV no presenta interacciones farmacológicas significativas.
- Estas características y resultados preliminares apoyan la investigación de CAB + RPV como la **primera pauta de TAR de acción prolongada.**

Diseño del estudio

- Ensayo clínico de Fase 2b, aleatorizado, abierto, multicéntrico (USA, Canada, España, Francia, Alemania), de no inferioridad. Todavía en curso (fase de extensión).
- **Criterios de Inclusión:**
 - Adultos con infección por VIH-1, sin TAR previo (<10 días), RNA VIH-1 ≥ 1000 cop/mL, CD4 > 200/ μ L.
- **Criterios de Exclusión:**
 - Resistencia a los ARV; ClCr < 50 mL/min; hepatitis clínicamente relevante; hepatitis por VHB; embarazo; alteraciones de laboratorio significativas (LSN x5); necesidad de anticoagulantes.

Periodo de inducción (20 sem), periodo de mantenimiento, fase de extensión. Periodo de seguimiento a largo plazo (12 meses) si abandono.

Diseño del estudio

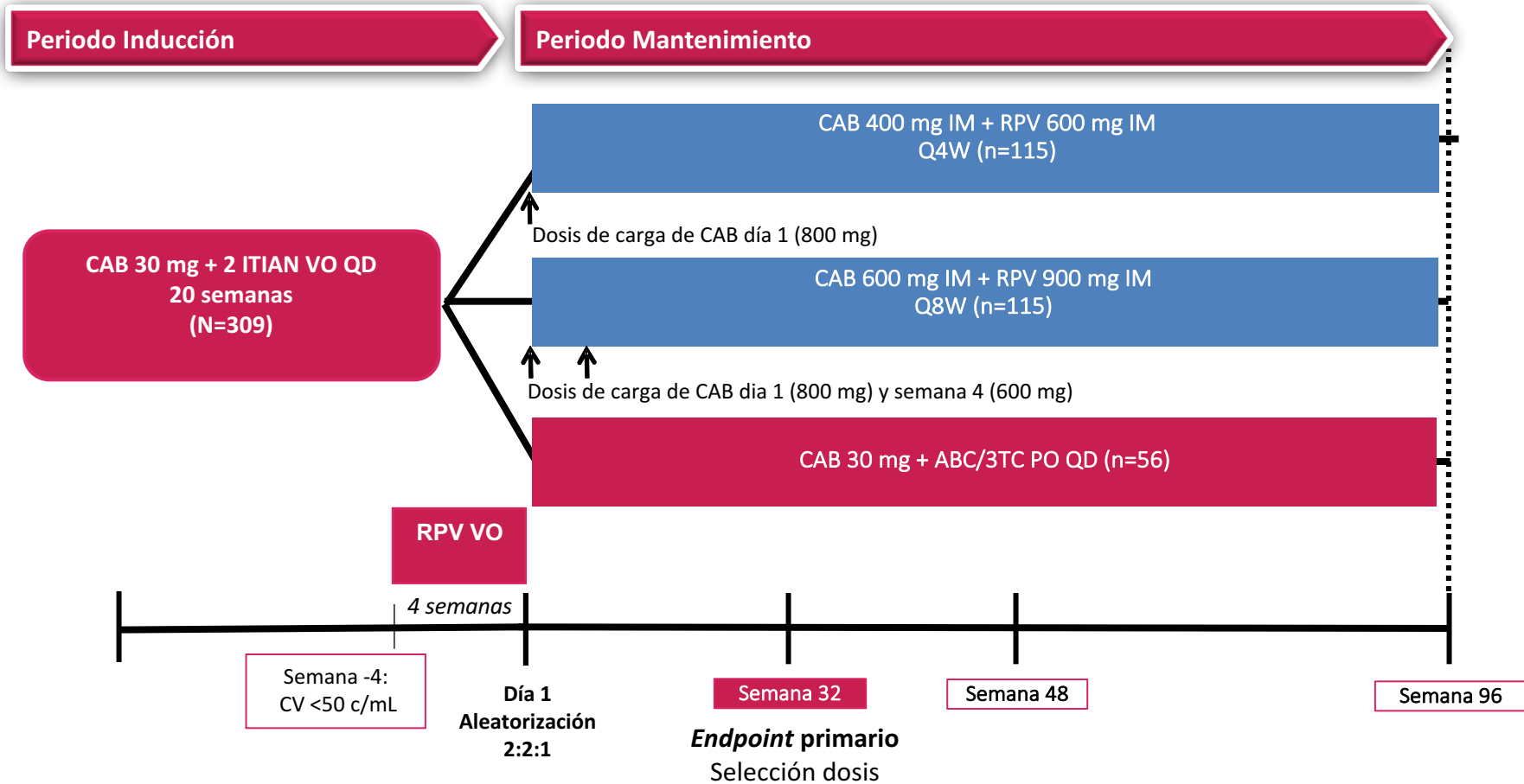
•Objetivos principales

- Evaluar la eficacia y seguridad de CAB LA + RPV LA como TAR de mantenimiento.
- Seleccionar la dosis y frecuencia de administración de CAB LA + RPV LA por vía IM para progresar a estudio fase III.

•Objetivos secundarios

- Caracterizar la PK de CAB LA y RPV LA .
- Evaluar la torelabilidad y aceptabilidad del tratamiento IM.

Diseño del estudio



Diseño del estudio

- **Variables de desenlace principales:**
 - Porcentaje de pacientes con CV <50 copias/mL en la semana 32 de la fase de mantenimiento (algoritmo *snapshot* de la FDA). Margen de no inferioridad: -10%
 - Proporción de pacientes con fallo virológico (FV) definido por protocolo (2 CV consecutivas ≥ 200 c/mL).
 - Incidencia y severidad de eventos adversos y alteraciones de laboratorio.
- **Variables de desenlace secundarias:**
 - Proporción de pacientes con CV <200 c/mL
 - Evolución del recuento de CD4
 - PK de CAB y RPV
 - Adherencia
 - Satisfacción con el tratamiento
- Análisis: semana 32, 48, 96 de la fase de mantenimiento.
- Muestras de CAB y RPV para estudios de PK: día 1 y cada 4 semanas hasta semana 48.

Características basales

| | CAB+RPV IM 4 sem (n=115) | CAB+RPV IM 8 sem (n=115) | CAB + ABC/3TC vo (n=56) | Total (n= 286) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------|
| Edad | 36 | 35 | 35 | 35 |
| Mujeres, n (%) | 6 (5) | 8 (7) | 10 (18) | 24 (8) |
| Raza negra, n (%) | 12 (10) | 17 (15) | 15 (27) | 44 (15) |
| VIH-1 RNA basal, mediana, log ₁₀ c/mL | 4.42 | 4.46 | 4.29 | 4.39 |
| >100.000 cop/mL | 28 (24) | 16 (14) | 7 (12) | 51 (18) |
| Recuento de linf T CD4+, mediana, cells/mm ³ | 449 | 499 | 518 | 489 |
| ITIAN durante periodo de inducción | | | | |
| ABC/3TC, n (%) | 107 (93) | 107 (93) | 53 (95) | 267 (93) |
| TDF/FTC, n (%) | 8 (7) | 8 (7) | 83 (5) | 19 (7) |

Resultados: EFICACIA

- *Endpoint* primario (<50 cop/mL en **semana 32**; *Snapshot*):
 - CAB+RPV IM 4s: 94% (108/115)
 - CAB+RPV IM 8s: 95% (109/115)
 - CAB + 2 ITIAN VO: 91% (51/56)
- Diferencia IM4s vs VO: 2,8% (IC95% -5,8 a 11,5)
- Diferencia IM8s vs VO: 3,7% (IC95% -4,8 a 12,2)

Las 2 pautas de tratamiento IM cumplieron el criterio preestablecido de **no inferioridad**.

Resultados: EFICACIA

- Resultados 48 semanas (*Snapshot*):
 - CAB+RPV IM 4s: 91% (105/115)
 - CAB+RPV IM 8s: 92% (106/115)
 - CAB + 2 ITIAN VO: 89% (50/56)
- Resultados 96 semanas (*Snapshot*):
 - CAB+RPV IM 4s: 87% (100/115)
 - CAB+RPV IM 8s: 94% (108/115)
 - CAB + 2 ITIAN VO: 84% (547/56)

Resultados: EFICACIA

| | CAB+RPV IM 4 sem (n=115) | CAB+RPV IM 8 sem (n=115) | CAB + ABC/3TC vo (n=56) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Semana 96, n (%) | | | |
| No respuesta virológica | 0 | 5 (4) | 1 (2) |
| - CV en ventana >50 c/mL | 0 | 2 (2) | 0 |
| - Discontinuación por falta de respuesta | 0 | 1 (<1) | 1 (2) |
| - Discontinuación por otro motivo con CV >50 c/mL | 0 | 2 (2) | 0 |
| No información virológica | 15 (13) | 2 (2) | 8 (14) |
| - Retirada por acontecimiento adverso o muerte | 9 (8) | 1 (<1) | 2 (4) |
| - Retirada por otras causas | 5 (4) | 1 (<1) | 6 (11) |
| - No retirada pero no información Sem 96 | 1 (<1) | 0 | 0 |

Resultados: EFICACIA

- Fallo virológico definido por protocolo (2 CV consecutivas \geq 200 c/mL): 3 pacientes
- CAB+RPV IM 4s: 0
- CAB+RPV IM 8s: 2
 - 1) Integrasa: R269R/G (no afecta S a DTG); TI: no mutaciones
 - 2) Integrasa: Q148R; TI: K103N, E138G, K238T
- CAB + 2 ITIAN VO: 1
 - No mutaciones

Resultados: EFICACIA

- Incremento de CD4, semana 96 (mediana, IQR)
 - CAB+RPV IM 4s: 226/mm³ (145-393)
 - CAB+RPV IM 8s: 226/mm³ (111-359)
 - CAB + 2 ITIAN VO: 317/mm³ (214-515)

Resultados: SEGURIDAD

- Reacciones en el lugar de inyección: EA mas frecuente en los grupos de TAR IM
 - CAB+RPV 4 sem: 112 (97%)
 - CAB+RPV 8 sem: 110 (96%)

La mayoría leves (grado 1: 84%) o moderadas (grado 2: 15%) con una duración media de 3 días.

‡ 2 pacientes con reacciones en el lugar de inyección que llevaron a retirada del tratamiento, ambos en el grupo CAB+RPV IM 8 sem y en las primeras 8 semanas.

Resultados: SEGURIDAD

| | CAB+RPV IM 4 sem (n=115) | CAB+RPV IM 8 sem (n=115) | CAB + ABC/3TC vo (n=56) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| EA mas frecuentes, n (%) | | | |
| Nasofaringitis | 39 (34) | 35 (30) | 22 (39) |
| Diarrea | 32 (28) | 27 (23) | 11 (20) |
| Cefalea | 27 (23) | 29 (25) | 14 (25) |
| EA Graves* | 13 (11) | 13 (11) | 9 (16) |
| EA graves (fase mantenimiento)** | 11 (10) | 11 (10) | 7 (13) |
| EA que conllevaron retirada del tratamiento ‡ | 8 (7) | 2 (2) | 1 (2) |

* 1 EA relacionado con el tratamiento: migraña, 1 caso en fase de inducción oral.

** No EA relacionados con el tratamiento.

‡ 2 pacientes con reacciones en el lugar de inyección que llevaron a retirada del tratamiento, ambos en el grupo CAB+RPV IM 8 sem y en las primeras 8 semanas.

Hubo 2 muertes durante el estudio, ninguna relacionada con el tratamiento de estudio.

Resultados: SEGURIDAD

- Alteraciones en pruebas de laboratorio (Grado 3-4):
 - 32 (28%) en CAB+RPV 4s
 - 21 (18%) en CAB+RPV 8s
 - 12 (21%) en CAB + ABC/3TC vo

- Elevación de ALT Grado 3-4:
 - 4 (3%) en CAB+RPV 4s
 - 4 (3%) en CAB+RPV 8s
 - 3 (5%) en CAB + ABC/3TC vo
 - La mayoría relacionados con hepatitis por VHC
 - En 2 casos criterios de retirada por posible daño hepático relacionado con el tratamiento. En ambos casos los pacientes permanecieron asintomáticos y las alteraciones se normalizaron tras la retirada del tratamiento.

Resultados: FARMACOCINÉTICA

- Media geométrica (IC 95%) de la concentración valle (C_0) de CAB en la semana 48:
 - 2.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2.4–2.8) en el grupo CAB+RPV IM 4s (PA-IC90 x 16)
 - 1.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1.3–1.6) en el grupo CAB+RPV IM 8s (PA-IC90 x 9)
 - 4.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (3.9–5.2) en el grupo CAB+ABC/3TC vo (PA-IC90 x27)

PA-IC90 de CAB para cepa salvaje de VIH-1: 0.166 $\mu\text{g}/\text{mL}$

- Media geométrica de C_0 de RPV en la semana 48
 - 94.64 ng/mL (86.6–103.4) en el grupo CAB+RPV IM 4s (PA-IC90 x8)
 - 64.48 ng/mL (60.0–69.3) en el grupo CAB+RPV IM 8s (PA-IC90 x5)

PA-IC90 de RPV para cepa salvaje de VIH-1: 12 ng/mL

Resultados: FARMACOCINÉTICA

- Se documentó acumulación de RPV a lo largo del tiempo, observándose la C_0 mas baja tras la dosis inicial en ambos grupos.
- No relación entre concentraciones de CAB y respuesta virológica en semana 48
- Análisis post-hoc de 7/9 pacientes sin respuesta virológica en semana 48 en el grupo CAB+RPV IM 8s
 - RPV C_0 en semana 48: el cuartil inferior en todos los casos
 - CAB C_0 en semana 48: distribución en todos los cuartiles.

Resultados: SATISFACCIÓN

- Se observaron niveles altos de satisfacción en las tres ramas de tratamiento.
- > 99% de pacientes en ambos grupos de tratamiento IM (99/100 en grupo CAB+RPV 4s y 107/108 en grupo CAB+RPV 8s) refirieron satisfacción por continuar con esta pauta de tratamiento en comparación con 36/46 (78%) en el grupo de tratamiento oral.

Discusión

- Primera vez que se evalúa una pauta de TAR inyectable de acción prolongada como pauta de simplificación en pacientes con infección por VIH.
- Los porcentajes de supresión virológica observados son comparables a otros estudios de simplificación a biterapia con fármacos por vía oral.
 - En el estudio LATTE-2 el periodo de supresión virológica previo a la simplificación fue menor que en la mayoría de estudios de simplificación de TAR.
- El alto grado de satisfacción referido por los participantes sugiere que las pautas de TAR inyectable de acción prolongada pueden ser una alternativa preferida al tratamiento oral para algunos pacientes.

Discusión

- El hecho de que ningún paciente de la rama CAB+RPV IM 4s tuviera falta de respuesta virológica ha hecho que esta sea la pauta escogida para el EC de fase III.
- No obstante los resultados tras 96 semanas de tratamiento aportan evidencia de la durabilidad de la eficacia de ambas pautas (CAB+RPV IM 4s y CAB+RPV IM 8s) lo que justifica que se progrese en la evaluación de los 2 intervalos de dosificación.
- Uno de los riesgos principales de los tratamientos de larga duración es la posibilidad de efectos adversos graves sin posibilidad de retirada inmediata del tratamiento. Para minimizar esta posibilidad el estudio LATTE 2 incluye un periodo de tratamiento oral con CAB + RPV. El EC de fase III aportará mayor evidencia sobre la necesidad o no de este período de tratamiento oral.

Discusión

- Limitaciones:

- Participantes predominantemente varones, jóvenes y de raza blanca.
- Recuento de CD4 $\geq 200/\mu\text{L}$.

Datos de eficacia, seguridad y PK pueden no ser representativo de otros grupos de población y requerirá evaluación en otras poblaciones.

- Estudio abierto: puede condicionar interpretación de efectos adversos y satisfacción.

Conclusiones

- Las dos pautas de tratamiento inyectable con CAB + RPV LA mostraron porcentajes de supresión virológica similar a la pauta de TAR triple por vo.
- El tratamiento inyectable con CAB + RPV LA fue en general bien tolerado con pocos abandonos por efectos adversos y sin presentarse efectos adversos graves.
- Las reacciones en el lugar de inyección fueron frecuentes pero la mayoría leves, de corta duración y no parece que estas comprometieran la adherencia ni el grado de satisfacción con el tratamiento.
- Los resultados de este estudio de fase II apoyan que CAB +RPV de acción prolongada por vía IM sea evaluada en un EC de fase III como la primera pauta de TAR inyectable de acción prolongada.