

Quelle prise en charge pour nos PVVIH  
demain ?  
« Long acting »

Réunion scientifique en partenariat avec Janssen



# Impact des nouvelles galéniques sur le parcours de soin des PVVIH

- Introduction : l'allégement, pour qui et comment ?
- Technologie nanoparticules et stratégies thérapeutiques à libération prolongée - **Dr Fabien Lamoureux**
- Données cliniques et qualité de vie - **Dr Jérémie Leporrier**
- Virologie : prérequis et suivi – **Dr Elodie Alessandri**
- En pratique, quel impact dans le parcours de soins ? Partage d'expérience - **Sébastien Leroy**
- Questions et discussion

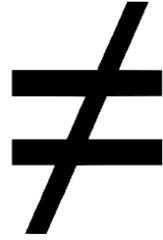


l'allégement :  
pourquoi, pour qui,  
comment ?

# Définition de l'allégement = plusieurs stratégies

- Espacement des prises
- Réduction de la dose des molécules
- Diminution du nombre de molécules = bithérapie ou monothérapie
- « Long acting » - traitements ARV injectables à action prolongée

Allégement



Simplification

Maintien d'une trithérapie antirétrovirale

- diminution du nombre de comprimés
- diminution du nombre de prises
- épargne inhibiteurs de protéase
- « Dé-boost »
- facilité de prise

# L'allégement thérapeutique : POUR QUI ?

Trithérapie antirétrovirale initiée > 24 mois

Contrôle virologique au long cours  
CV indétectable > 12 mois – sans BLIP

Nadir CD4 > 200/mm<sup>3</sup>

personnes âgées - polymédication

Réduction des interactions médicamenteuses  
Réduction de toxicité médicamenteuse (os, rein, dyslipidémie...)

PAS de co-infection VHB

Attention aux antécédents :  
Encéphalite à VIH →  
Compartiment cérébral

Accord du patient

Pas d'antécédent de dysobservance



# L'allègement thérapeutique : COMMENT ?



Validé en RCP

Analyse historique thérapeutique  
→ échecs virologiques antérieurs ?  
→ Allergies et/ou intolérances ?

Pas de résistance aux molécules prescrites  
→ Ré-analyse des séquençage de résistance : génotype cumulé  
→ Séquençage de résistance sur PBMC ?

Charge virale ADN proviral

→ ADN-VIH  $> 3 \log/10^6$  PBMC – corrélée au niveau résiduelle de la virémie sous traitement – FDR échec virologique

Suivi rapproché initial : CV VIH à M1 et M3  
Evaluation tolérance clinique et biologique à M1

Prendre en compte mode de vie / traitements / comorbidités du patient

# L'allègement thérapeutique : COMMENT ?

## Schémas actuels recommandés en monothérapie / bithérapie

Monothérapie :

- **IP/r (uniquement avec darunavir/r)**

Bithérapie :

- IP + INTI
  - **Lopinavir/r + lamivudine**
  - **Atazanavir/r + lamivudine**
  - **Darunavir/r + lamivudine**
- IP + II
  - **IP/r + raltégravir**
- II + INNTI
  - **Dolutégravir + rilpivirine**
  - **Raltégravir + étravirine**
- II + INTI
  - **Dolutégravir + lamivudine**



# Technologie nanoparticules et stratégies thérapeutiques à libération prolongée

Fabien Lamoureux

# Technologie nanoparticules et stratégies thérapeutiques à libération prolongée

## Aspects pharmacocinétiques d'une formulation Rilpivirine / Cabotegravir « Long-acting »

---

Fabien LAMOUREUX, pharmD – pHD

Laboratoire de Pharmacologie – Toxicologie et pharmacogénétique

CHU ROUEN

[Fabien.lamoureux@chu-rouen.fr](mailto:Fabien.lamoureux@chu-rouen.fr)



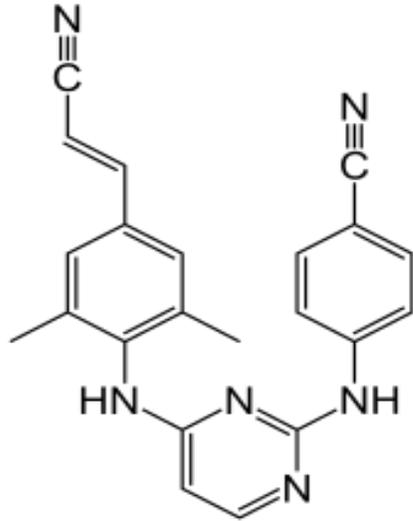
25 janvier 2019

# Déclaration publique d'intérêts

---

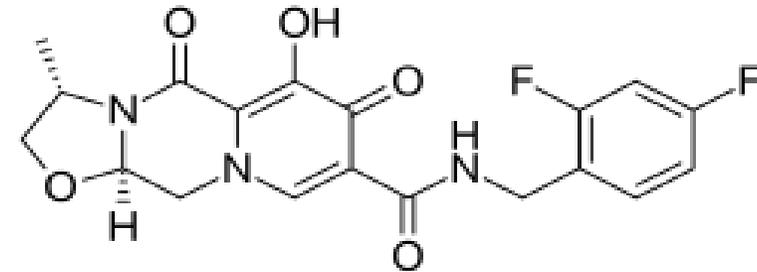
**L'auteur de cette présentation déclare ne pas avoir de liens d'intérêts à ce jour avec l'industrie pharmaceutique**

# Rilpivirine et Cabotegravir : rappels



## Rilpivirine (RPV) / TMC 278

- nNRTI
- Edurant<sup>®</sup> / Juluca<sup>®</sup> / Eviplera<sup>®</sup> et Odefsey<sup>®</sup>
- 25 mg/J PO et IM (en ATU, lab. Janssen)
- Métabolisme hépatique (CYP3A4, 2C19 et UGTs)
- Coût Edurant<sup>®</sup> = 266 eur/30cp



## Cabotegravir (CAB) / GSK 744

- INI en cours de développement
- ViiV Healthcare
- Analogue du dolutégravir
- A l'essai PO (10-60 mg/J) et IM (en ATU)
- Faible métabolisme hépatique
- Coût : indéterminé

# RPV par voie orale : variabilité interindividuelle d'exposition

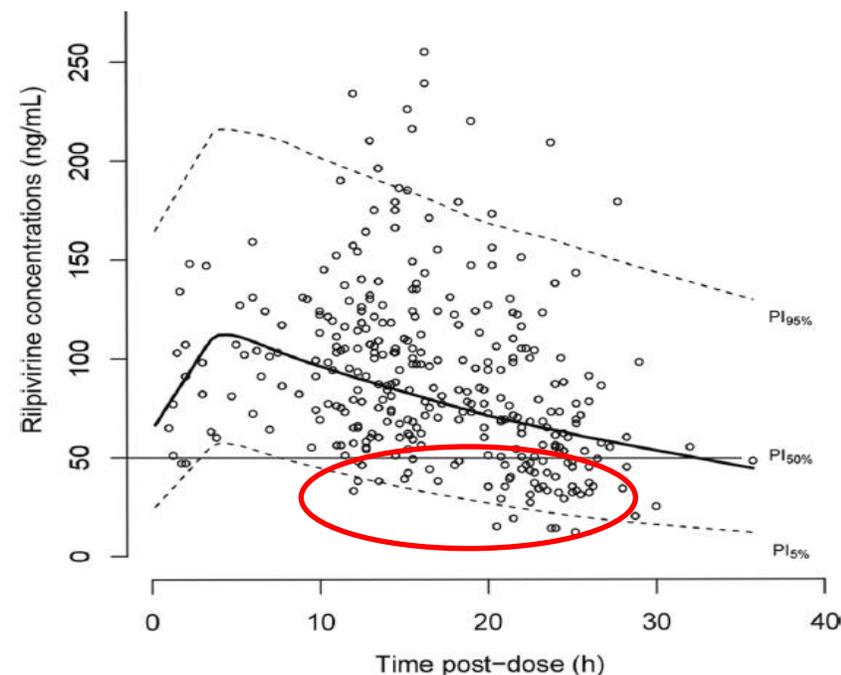


Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

## Population Pharmacokinetics and Pharmacogenetics Analysis of Rilpivirine in HIV-1-Infected Individuals

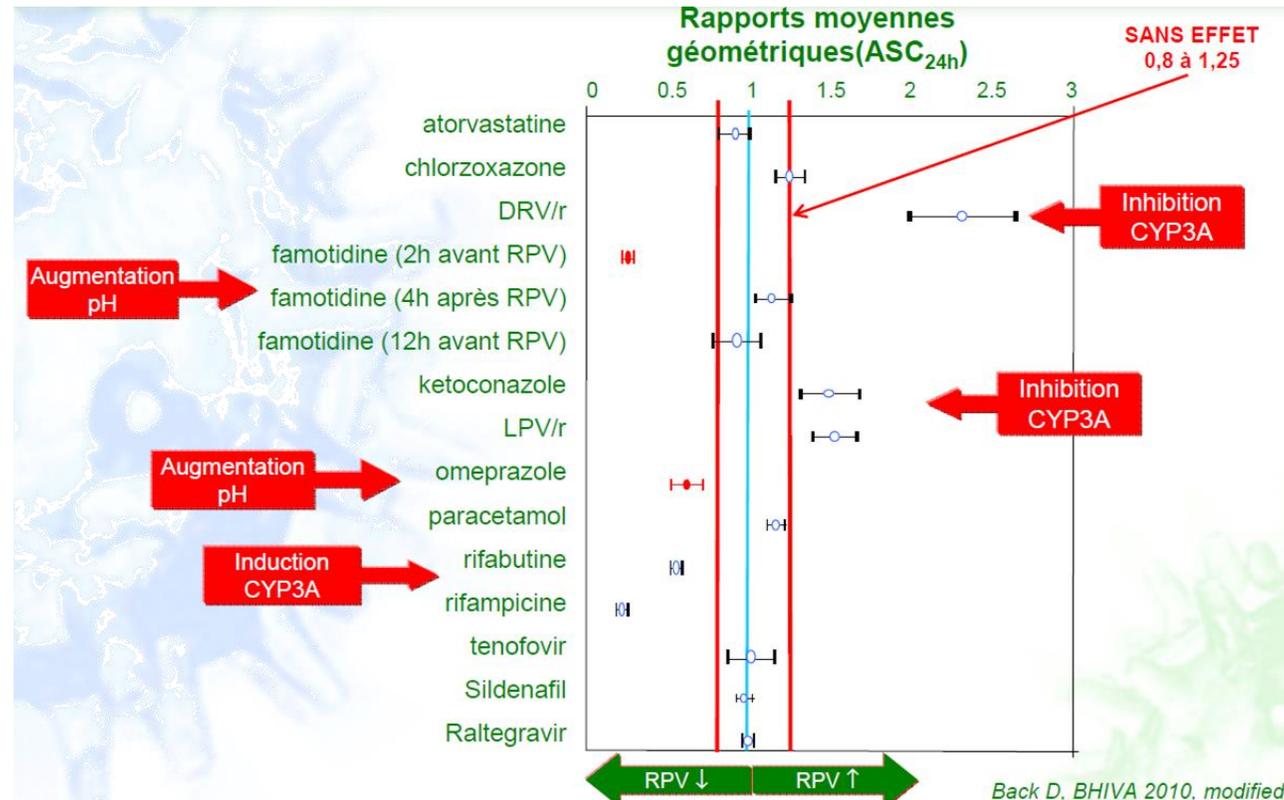
Manel Aouri,<sup>a,b</sup> Catalina Barcelo,<sup>b</sup> Monia Guidi,<sup>b,c</sup> Margalida Rotger,<sup>b,d</sup>  
Matthias Cavassini,<sup>e</sup> Cédric Hizrel,<sup>f</sup> Thierry Buclin,<sup>b</sup> Laurent A. Decosterd,<sup>a</sup>  
Chantal Csajka,<sup>b,c</sup> the Swiss HIV Cohort Study

- RPV 25 mg/J PO
- 250 patients VIH+
- sous-exposition  $\approx 30\%$  :  $C_0 < 50$  ng/mL
- Risque d'échec virologique sous cette cible
- Pas d'impact retrouvé de la pharmacogénétique sur PK de RPV (!)



**FIG 1** Observed plasma rilpivirine concentrations (open circles) with the median population predicted concentration (continuous heavy black line) and the 95% prediction interval (dashed lines). Continuous black line, the proposed target at 50 ng/ml.

# RPV : variabilité interindividuelle d'exposition & interactions

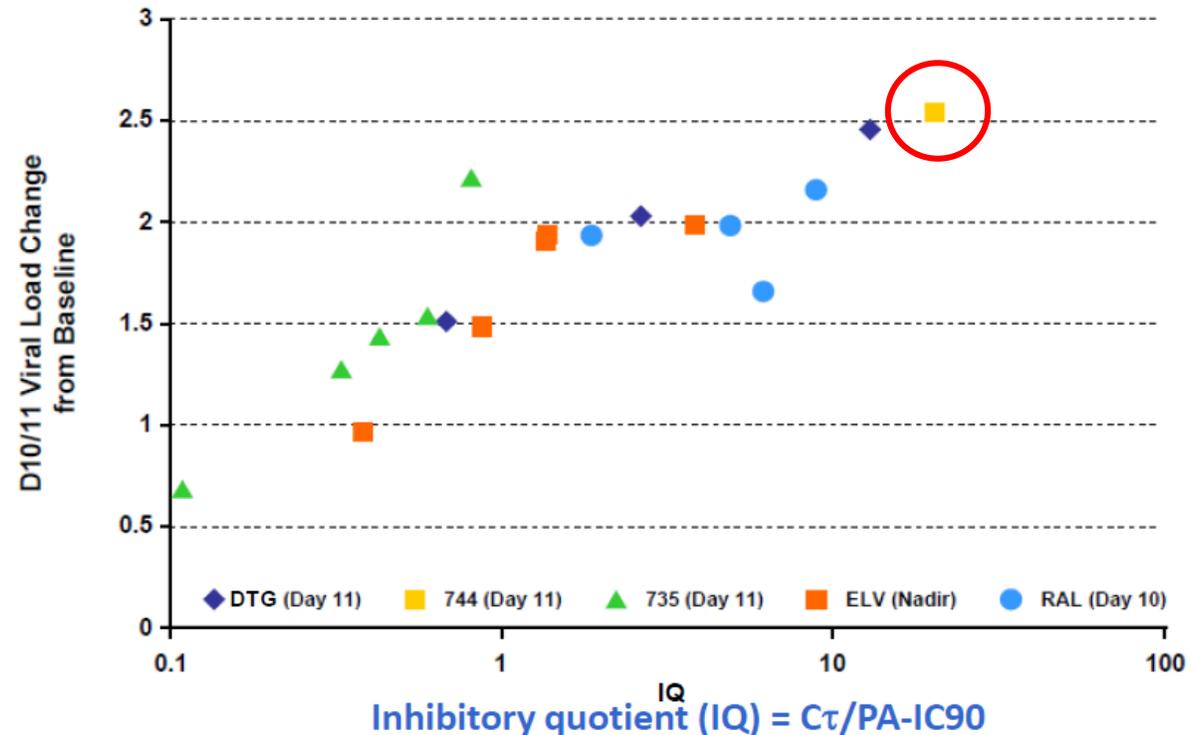


- Diminution d'absorption PO : anti-acides, IPP
- Diminution d'exposition : inducteurs CYP (RIF, ATE)
- Augmentation d'exposition : inhibiteurs CYP (IP, azolés)

# Cabotegravir (CAB) : relation PK/PD des anti-intégrases

CAB (GSK-744) :

- Meilleur quotient inhibiteur INI
- -2,6 log CV à J11 en monothérapie



# RPV + CAB, rationnel pour une utilisation en bithérapie : étude LATTE

Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial

David A Margolis, Cynthia C Brinson, Graham H R Smith, Jerome de Vente, Debbie P Hagins, Joseph J Eron, Sandy K Griffith, Marty H St Clair, Marita C Stevens, Peter E Williams, Susan L Ford, Britt S Stancil, Melinda M Bomar, Krischan J Hudson, Kimberly Y Smith, William R Spreen, for the LAI116482 Study Team

- Etude préliminaire au long-acting sur la **maintenance par bithérapie orale RPV/CAB** après induction par CAB+2 NRTIs ou EFV+2NRTIs:
  - **Tolérance et efficacité du cabotégravir (CAB) par voie orale dans le traitement du VIH**
  - **Détermination d'une dose optimale du CAB : 30 mg/J**
  - **A démontré efficacité & sécurité d'emploi d'une bithérapie RPV/CAB**
  - **Sécurité et efficacité similaires à EFV+2NRTIs**

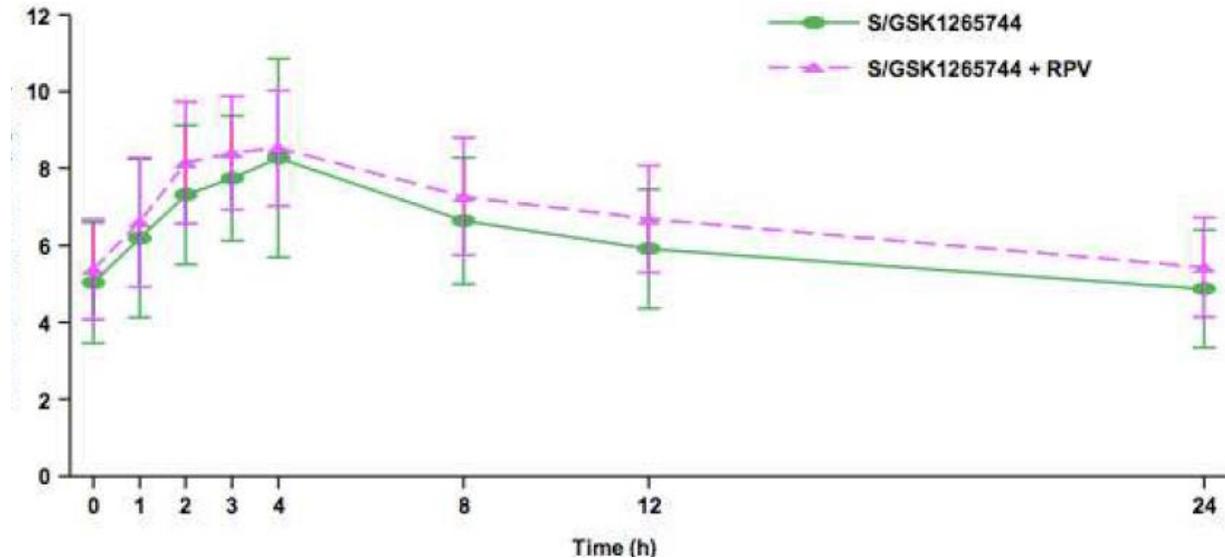
# RPV + CAB (GSK-744), rationnel pour une utilisation en bithérapie

## PK du CAB et RPV non modifiées en bithérapie:

Pas de modification significative de

- AUC,
- Cmax,
- C0

CAB : seule interaction potentielle = rifampicine



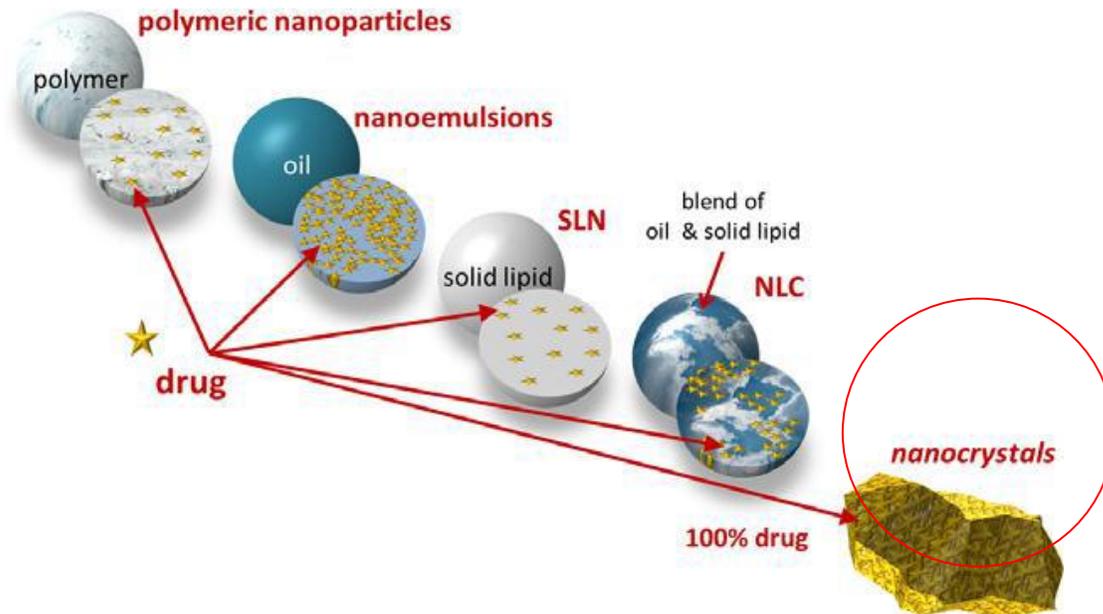
changes in the PK parameters of any drug were observed. **Conclusions: Lack of PK interactions between RPV and DTG or S/GSK1265744 supports co-administration of these agents orally or by long-acting depot injection.**

Table 1. GMR (90% CI) for DTG, S/GSK1265744 and RPV Treatment Comparisons

PK Parameter	Analyte			
	Dolutegravir	S/GSK1265744	Rilpivirine	
	DTG+RPV vs DTG alone (n=16)	S/GSK1265744 + RPV vs S/GSK1265744 alone (n=11)	DTG+RPV vs RPV alone (n=16)	S/GSK1265744 + RPV vs RPV alone (n=11)
AUC(0-τ)	1.12 [1.05, 1.19]	1.12 [1.05, 1.19]	1.06 [0.976, 1.16]	0.987 [0.890, 1.09]
Cmax	1.13 [1.06, 1.21]	1.05 [0.963, 1.15]	1.10 [0.992, 1.22]	0.963 [0.849, 1.09]
C <sub>T</sub>	1.22 [1.15, 1.30]	1.14 [1.04, 1.24]	1.21 [1.07, 1.38]	0.919 [0.789, 1.07]

# ATRV et nanosuspensions pour administration IM

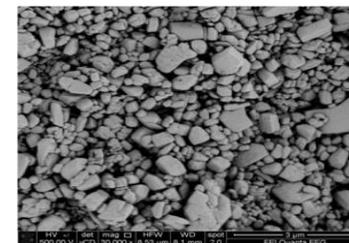
- **Suspension de nanocristaux** ayant une taille moyenne de 50-200 nm = **Nanosuspension**
- Principaux avantages: **meilleure solubilité, biodisponibilité, action prolongée**
- Contient ~100% de molécules vs approche en utilisant une matrice → **volume d'injection diminué**
- **Technologie éprouvée avec succès en contraception et en psychiatrie (Xeplion®, Zyprexa LP®, Risperdal consta®)**



NanoCrystal® Technology is a registered trademark owned by Elan Pharma International Limited, Ireland, resulting in improved bioavailability and absorption of sparingly soluble/insoluble drugs. Elan has licensed this technology to companies including Janssen (October 2003)

## TMC278 300mg/mL

Component	Function
TMC278 (d50 ~200 nm)	Active
Glucose	Tonicity agent
Surfactant System	Wetting/Stabilizer
Water for Injection	Solvent



TMC278 = rilpivirine

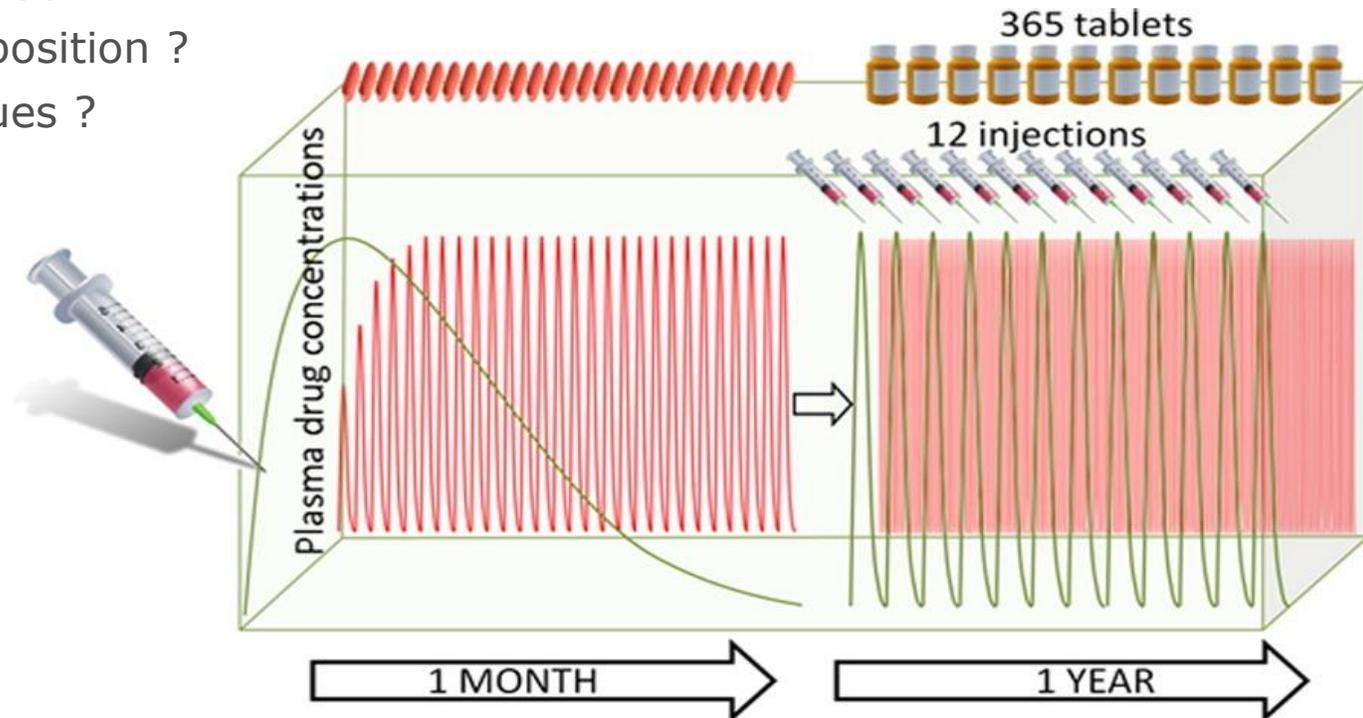
# Rationnel & intérêt potentiel des nanosuspensions

■ **Traitement d'entretien** après induction par voie orale : en Injections /4 à 8 sem (maintien de CV indétectable)

■ **Avantages potentiels vs traitement oral quotidien :**

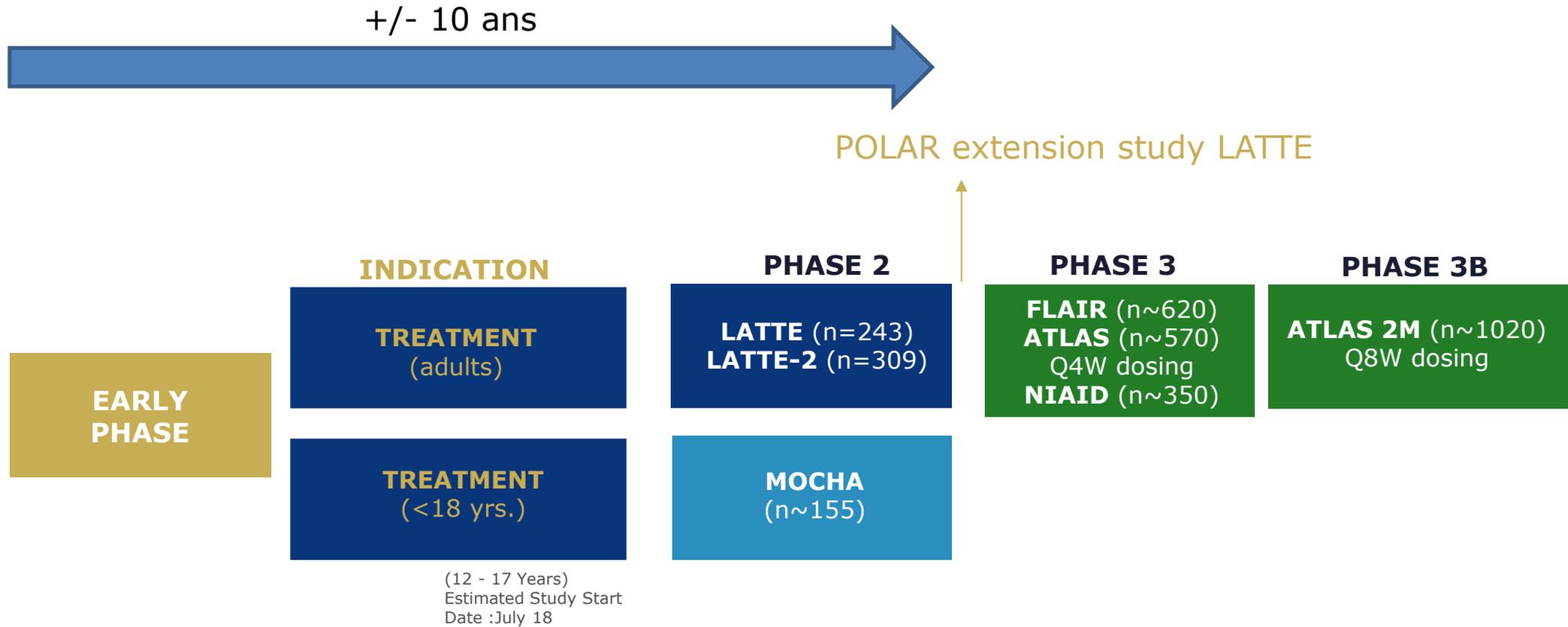
Optimisation de l'exposition au traitement

- Concentrations plasmatiques soutenues
- Observance améliorée / contrôlée
- Moins d'EI gastro-intestinaux
- Moins de variabilité d'exposition ?
- Moins d'échecs virologiques ?



# Développement de formulations ATRV long-acting :

## Vue d'ensemble des études réalisées et en cours



# RPV long-acting : données préliminaires chez le volontaire sain

© 2015 British HIV Association

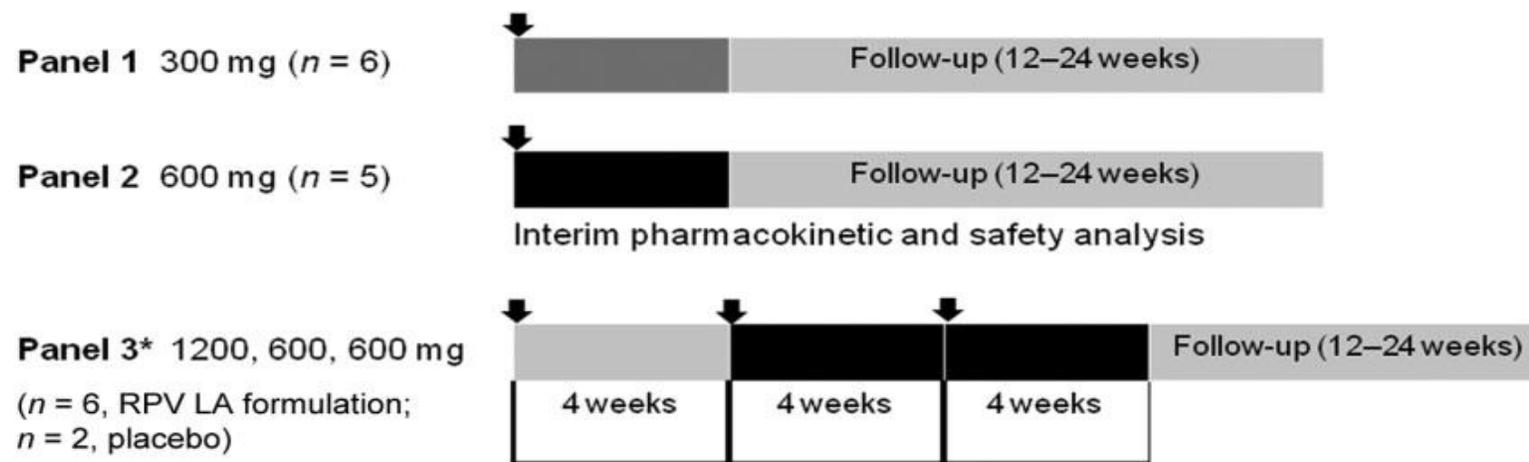
DOI: 10.1111/hiv.12247  
*HIV Medicine* (2015), 16, 477–484

## ORIGINAL RESEARCH

### Safety, tolerability and pharmacokinetics of rilpivirine following administration of a long-acting formulation in healthy volunteers\*

R Verloes,<sup>1</sup> S Deleu,<sup>2</sup> N Niemeijer,<sup>1</sup> H Crauwels,<sup>1</sup> P Meyvisch<sup>1</sup> and P Williams<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium and <sup>2</sup>Janssen Clinical Pharmacology Unit, Merksem, Belgium



↓ = injection

\*Panel 3 started after interim analysis of Panel 2

# RPV long-acting : données préliminaires chez le volontaire sain

© 2015 British HIV Association

DOI: 10.1111/hiv.12247  
HIV Medicine (2015), 16, 477–484

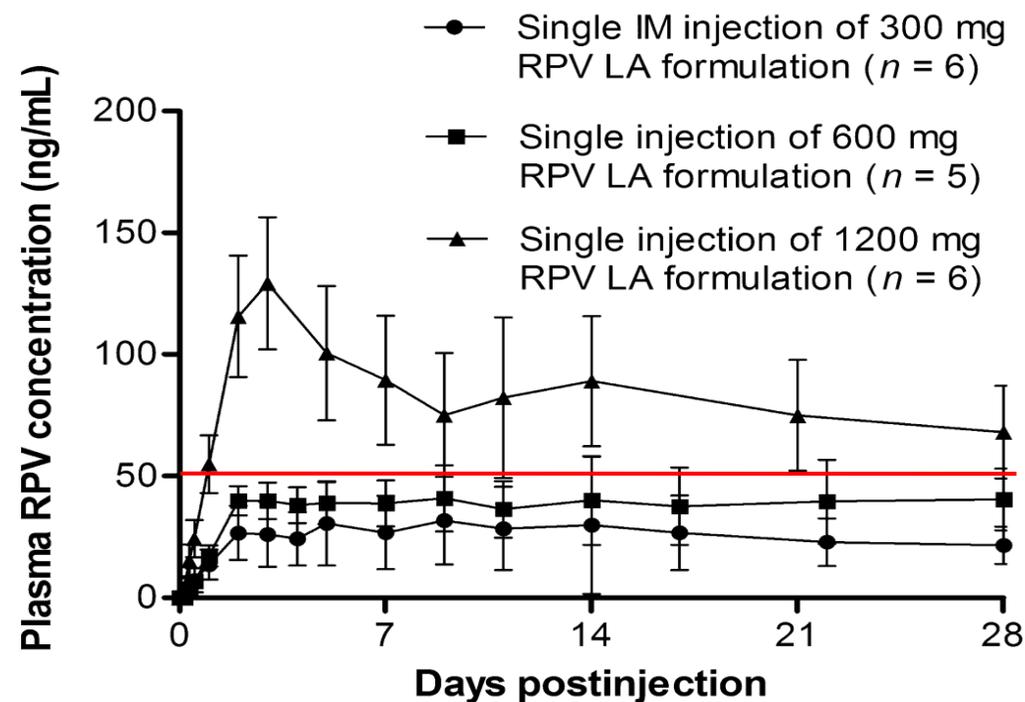
## ORIGINAL RESEARCH

Safety, tolerability and pharmacokinetics of rilpivirine following administration of a long-acting formulation in healthy volunteers\*

R Verloes,<sup>1</sup> S Deleu,<sup>2</sup> N Niemeijer,<sup>1</sup> H Crauwels,<sup>1</sup> P Meyvisch<sup>1</sup> and P Williams<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium and <sup>2</sup>Janssen Clinical Pharmacology Unit, Merksem, Belgium

- **DDC 1200 mg puis 600 mg IM**
- **Maintien d'une exposition >50ng/mL**  
« **seuil de succès virologique** »



# RPV long-acting : données préliminaires chez le volontaire sain

© 2015 British HIV Association

DOI: 10.1111/hiv.12247  
HIV Medicine (2015), 16, 477–484

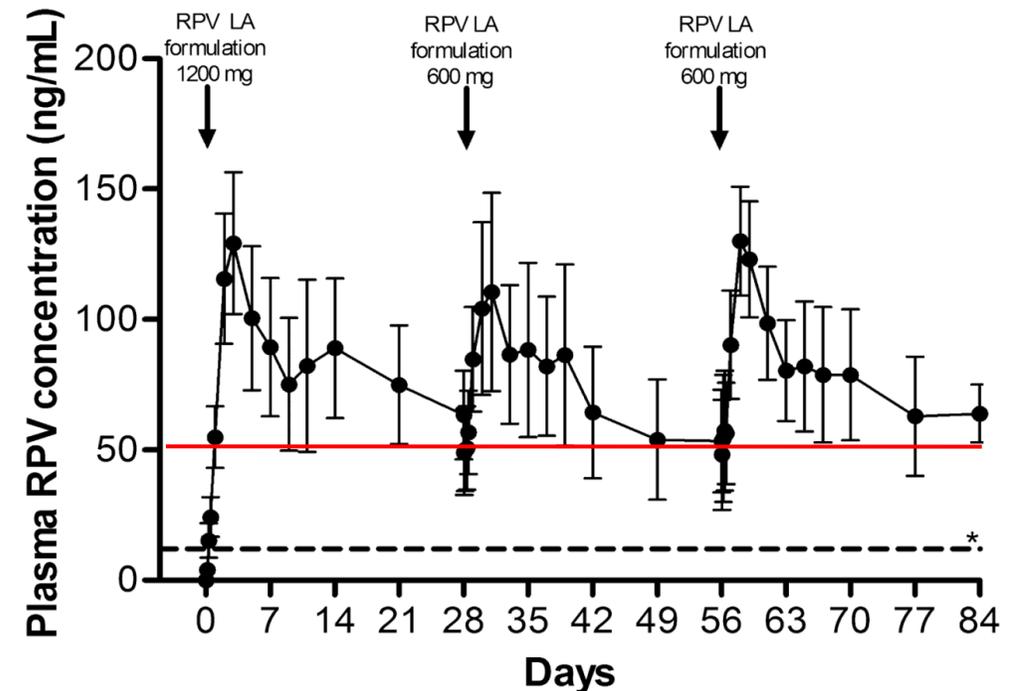
## ORIGINAL RESEARCH

Safety, tolerability and pharmacokinetics of rilpivirine following administration of a long-acting formulation in healthy volunteers\*

R Verloes,<sup>1</sup> S Deleu,<sup>2</sup> N Niemeijer,<sup>1</sup> H Crauwels,<sup>1</sup> P Meyvisch<sup>1</sup> and P Williams<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium and <sup>2</sup>Janssen Clinical Pharmacology Unit, Merksem, Belgium

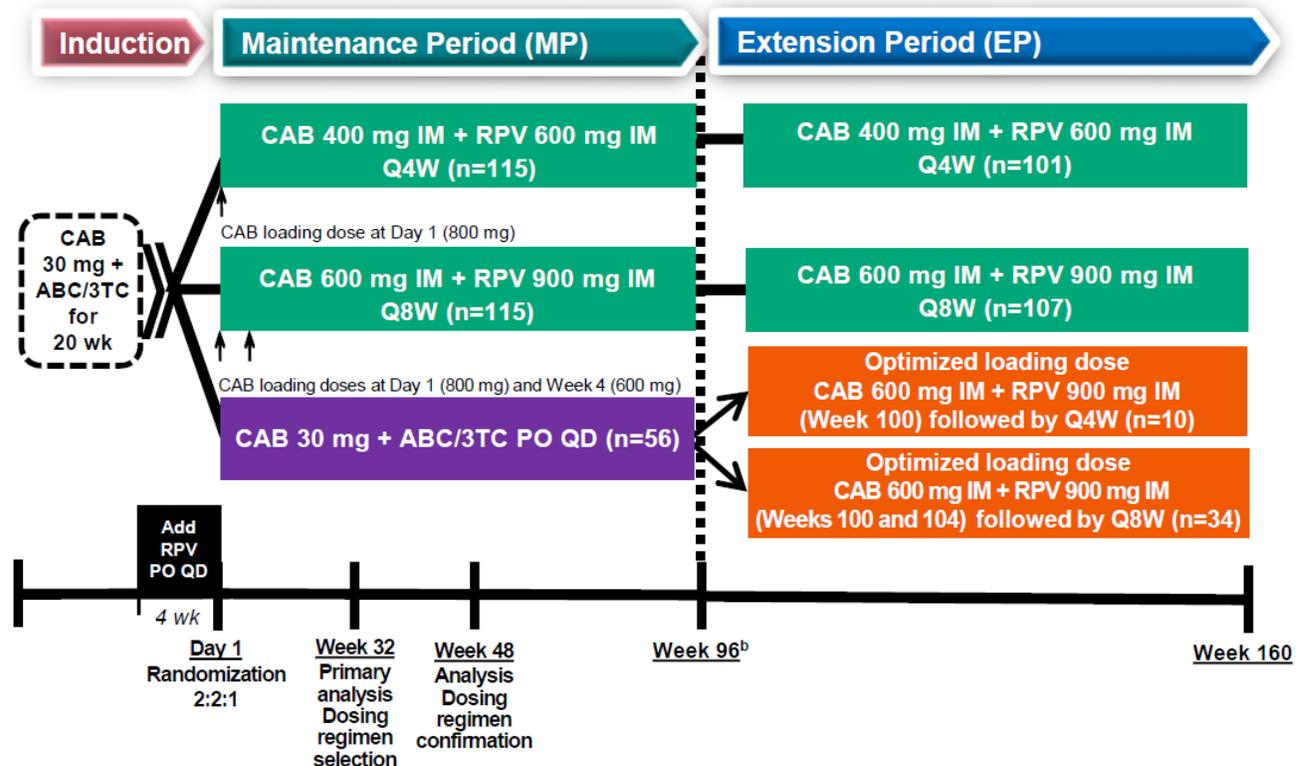
- DDC 1200 mg IM puis 600 mg IM/4 sem
- Maintien d'une exposition >50ng/mL  
« seuil de succès virologique »
- **Entretien 600mg/4sem assure des résultats de C0 similaires à RPV 25mg PO**
- **PK comparable IM ou SC**
- **Meilleur profil de tolérance en IM**



# RPV long-acting : données PK en phase II – Etude LATTE-2

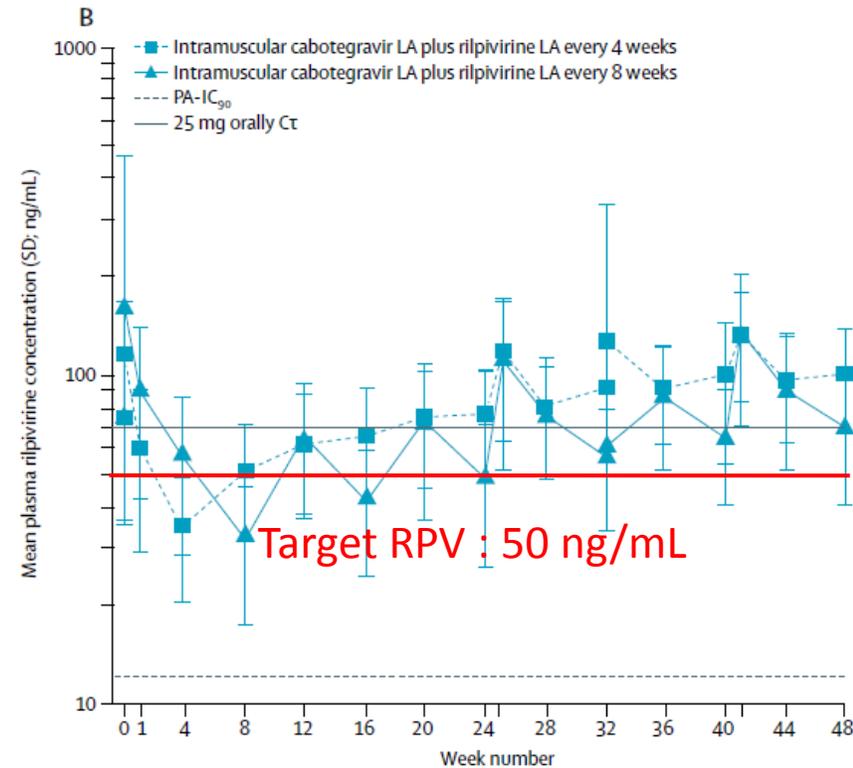
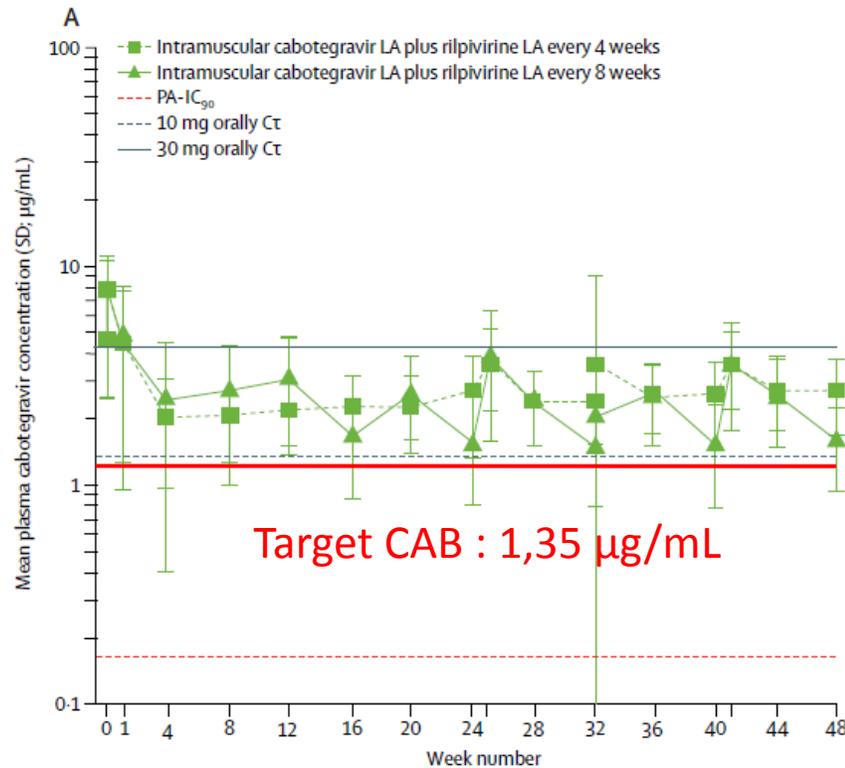
## Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial

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



# RPV long-acting : données PK en phase II – Etude LATTE-2

- Profils PK de concentrations plasmatiques après administration Q4S ou Q8S

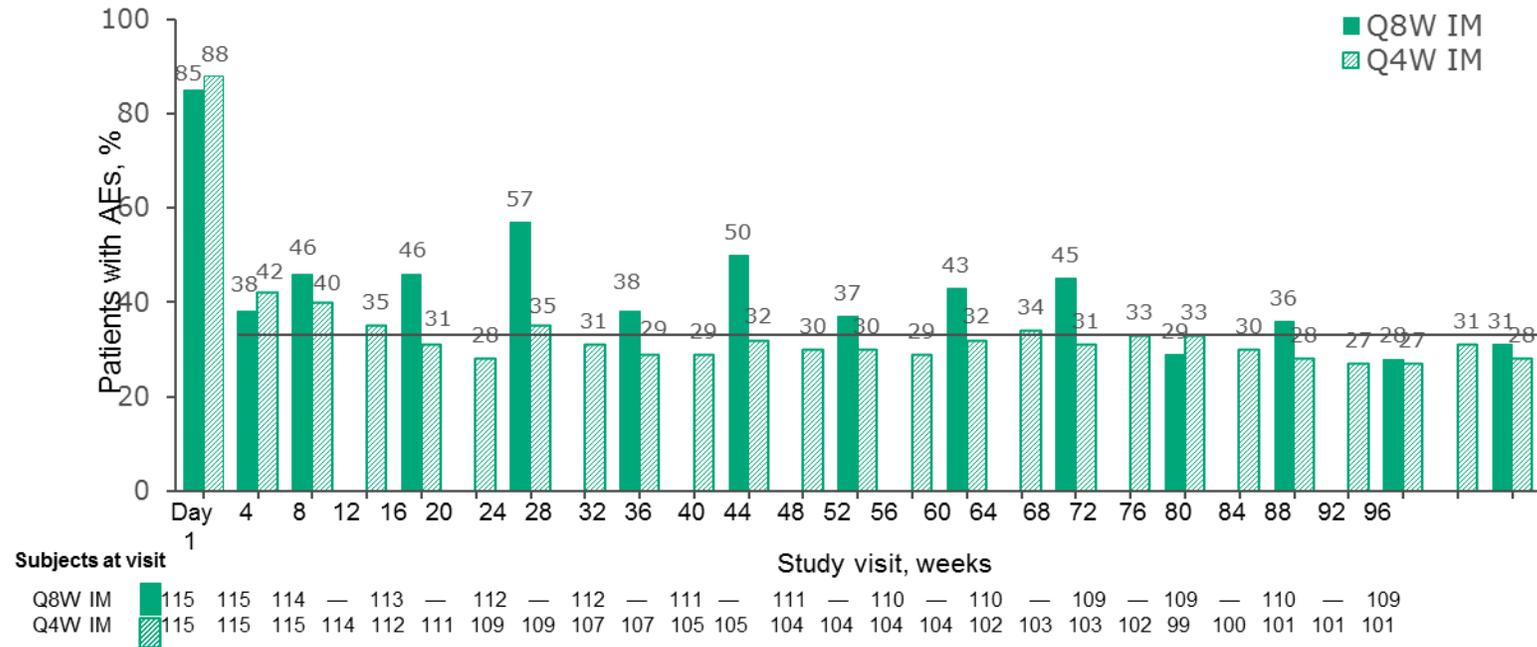


- CAB** : concentrations stables dans le temps et >IC 90%
- RPV** : accumulation progressive sur 24 à 48 sem,

**C0 à surveiller au cours des premiers mois ? DDC insuffisante ?**

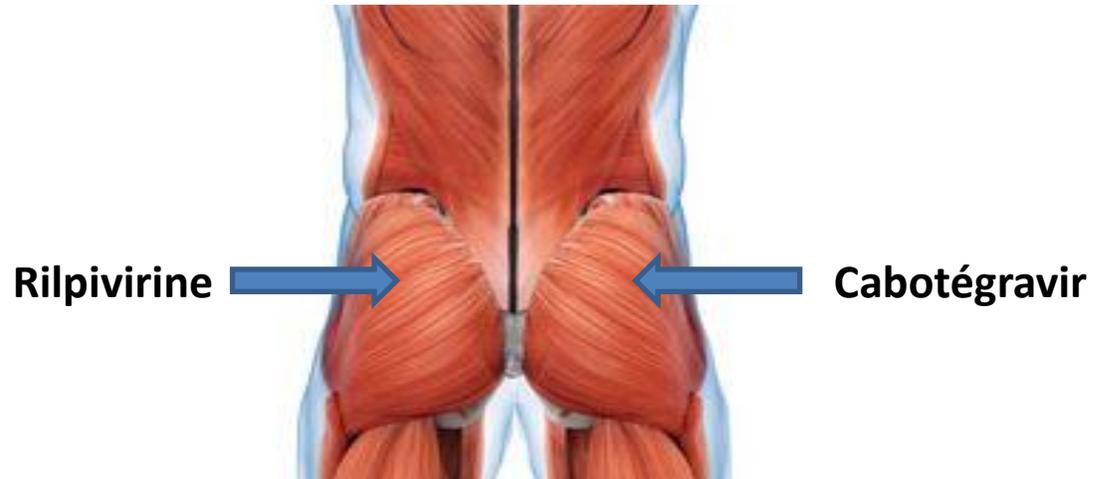
# RPV long-acting : données PK en phase II – Etude LATTE-2

## Données de tolérance : réactions au site d'injection



- 99% des RSI étaient de grade léger (84%) à modéré (15%) et 89% résolus dans les 7 jours
- RSI les plus courantes: douleur (66%), nodules (8%), gonflement (6%), prurit (6%)
- RSI Q8W > Q4W ? Liées au volume injecté ?
- 2/230 subjects (<1%) ont présenté une RSI entraînant l'arrêt du traitement (Q8W) à S96

# Nanosuspensions RPV/CBTV : modalités particulières d'administration actuellement à l'étude



- Administration quadrant supéro externe muscle fessier (grand glutéal)
- Incompatibilité des 2 formulations = 2 injections
- Chaque molécule tjs au même site d'injection
- Respecter 2 cm de l'injection précédente

- Initiation : RPV 25mg + CBTV 30mg PO en prise/J pendant 4 semaines
- Dose de charge T0 : RPV 3 mL / 900 mg + CBTV 3 mL / 600 mg
- Dose d'entretien :
  - schéma /4 sem : RPV 2 mL / 600 mg + CBTV 2 mL / 400 mg
  - schéma /8 sem : RPV 3 mL / 900 mg + CBTV 3 mL / 600 mg

# Discussion et conclusions

---

## ■ Bithérapie long-acting RPV/CAB

- Assure une bonne biodisponibilité et une cinétique prolongée, sans « à-coups » versus PO
- Observance du traitement optimale / contrôlée
- Tolérance de la voie IM globalement satisfaisante : RSI principalement

## ■ Quels patients éligibles ?

- Observant et souhaitant simplifier le schéma d'administration ? Non-observant ? Les deux ?
- Enfants et adolescents ? (en attente de résultats étude MOCHA)

## ■ Limites actuelles de la forme long-acting:

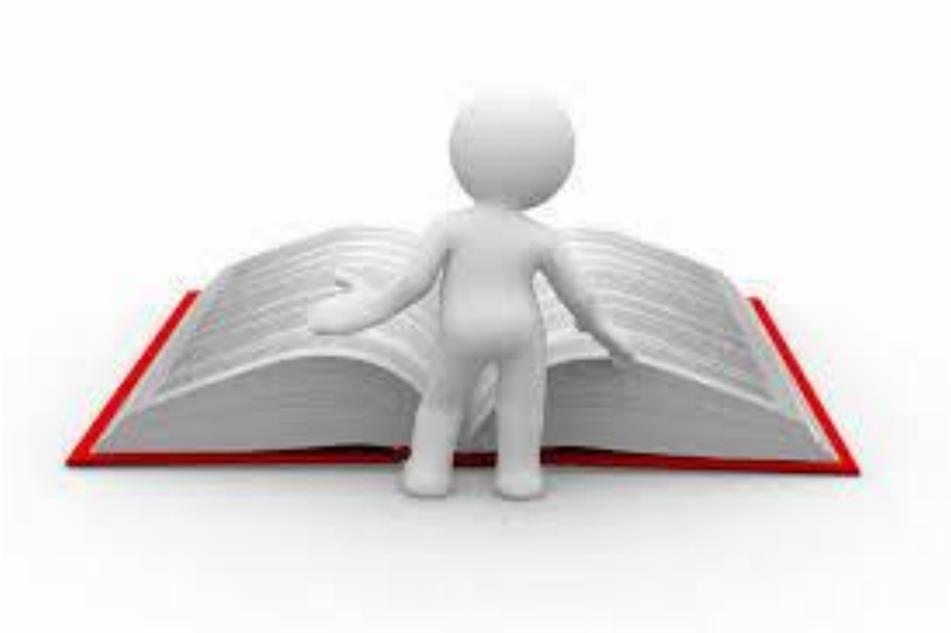
- Modalités d'administration invasives vs PO et relativement contraignantes compte tenu du manque de compatibilité des deux formulations RPV/CAB : traçabilité des sites d'injection par molécule ?
- Volume d'injection relativement important (6 mL au total en dose de charge)
- Surveiller les concentrations résiduelles de la RPV/CAB ?
- Prix IM vs PO ?

**Merci de votre attention**

---

**Questions ?**





# Données cliniques et qualité de vie

Jérémie Leporrier



# Les thérapeutiques d'«avenir » Revue sur CAB LA + RPV LA

25 janvier 2019

Dr J. LEPORRIER

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

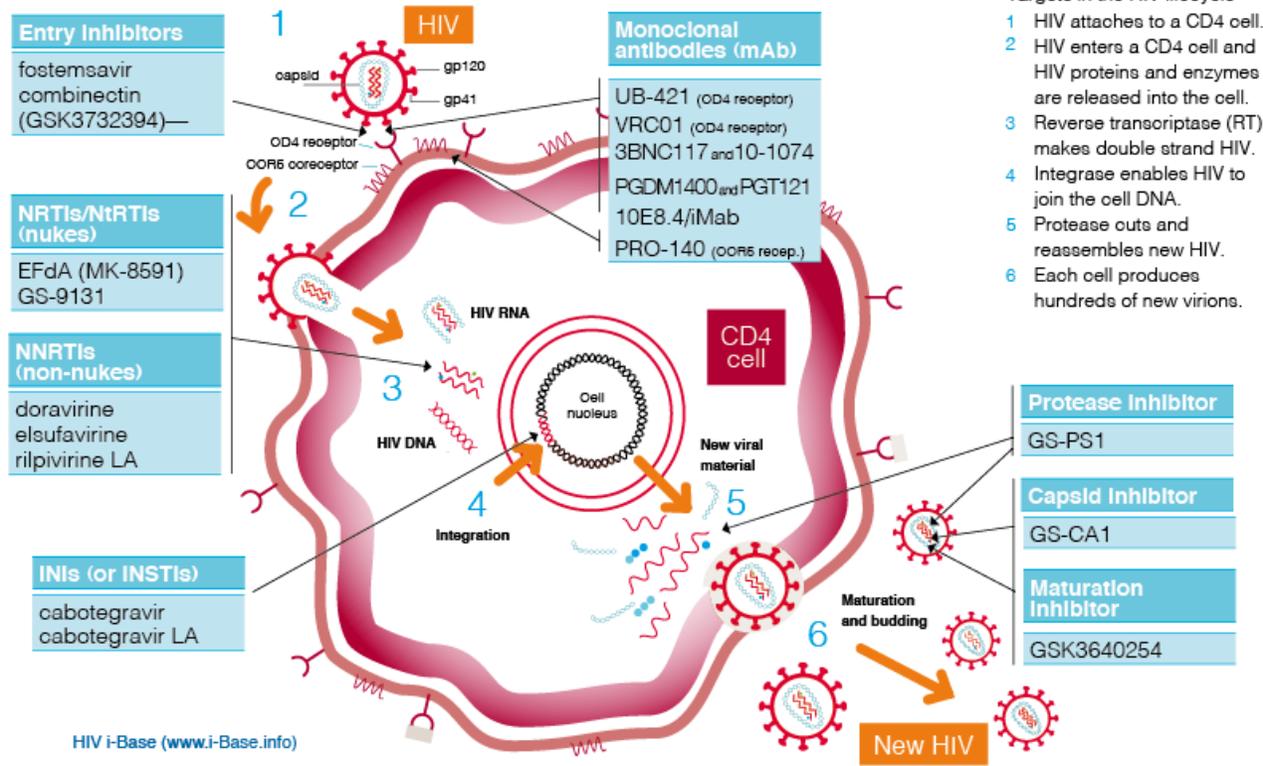
CHU de Rouen

[Jeremie.leporrier@chu-rouen.fr](mailto:Jeremie.leporrier@chu-rouen.fr)

# Contexte

- Nouvelles molécules
- Nouvelles formulations
- Nouvelles combinaisons
- Nouvelles stratégies avec molécules existantes
  
- Eradication

## HIV pipeline 2018: targets in the HIV lifecycle



# Planning

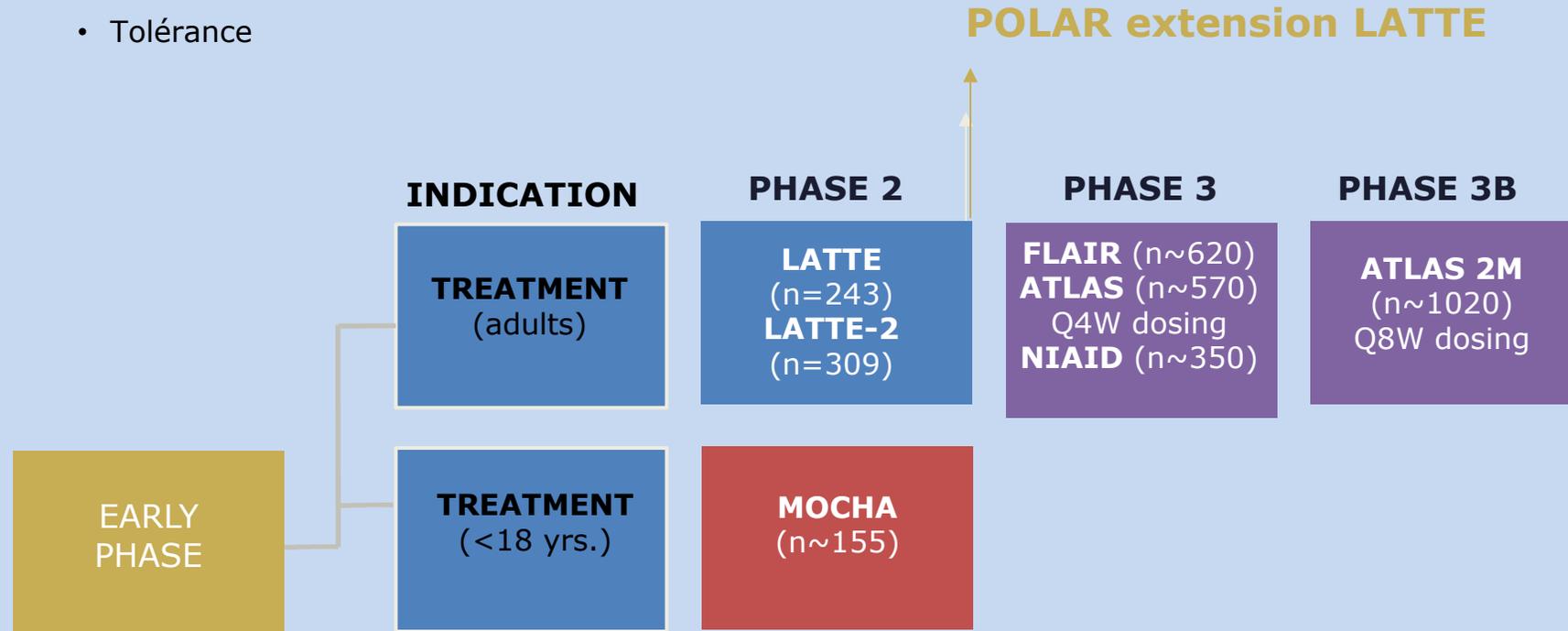
- **Nouveautés 2018:** Raltegravir 1200 qd, BFTAF, DTG/RPV
- **Pré-AMM:**
  - Ibalizumab (ATU), DTG/3TC
- **En phase 3:**
  - Doravirine, Fostemsavir, **Cabotegravir oral & LA (ATU), Rilpivirine LA (ATU)**, Pro 140, UB 421
- **En phase 1-2:**
  - EFdA, GS-913 (NRTi)<sup>1</sup>, VRC01 (Ac), Elsulfavirine (NNRTI), GSK3640254 (inhib maturation)
  - Autres Ac : 3BNC117, 10-1074, PGDM1400, PGT121
- **En phase pré-clinique:**
  - Combinectin (inhib de fusion), GS-PI1 (IP), GS-CA1 (inhib de capsid)

# Messages

- Le pipe-line est plein
- Quelles conséquences sur les stratégies?
  - 90/90/90 quasi atteint 95/95/95?
  - Ère de l'individualisation/optimisation (simplification, allègement, femmes, grossesse, multi traités ...)
  - Reco nationales/internationales
  - Nord/Sud
  - Prévention
  - Contexte économique contraint
    - ⇒ **Peut-on/doit-on faire mieux?**
    - ⇒ **Sur quels critères?**

# Développement

- **RATIONNEL:** Utilisations potentielles futures de ces formulations = en Injection tous les mois ou tous les 2 mois **en traitement d'entretien**
- **AVANTAGES**
  - Concentrations plasmatiques
  - Observance
  - Tolérance



# Etudes en cours

LATTE	Phase 2b, Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01641809">NCT01641809</a>
POLAR *	Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Subjects From the LATTE Study	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03639311">NCT03639311</a>
LATTE-2	A Phase 2b Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02120352">NCT02120352</a>
MOCHA (NIAID)	Phase ½, More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents (MOCHA)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03497676">NCT03497676</a>
FLAIR	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants; Phase 3	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02938520">NCT02938520</a>
ATLAS	Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults ; Phase 3	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02951052">NCT02951052</a>
ATLAS-2M	Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults ; Phase 3	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03299049">NCT03299049</a>
Etude Patients inobservants* (NIAID)	Evaluating Long-Acting Antiretroviral Therapy in Non-Adherent HIV-Infected Individuals ; Phase 3	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03635788">NCT03635788</a>

\* Etudes en démarrage

# Cabotegravir et Rilpivirine en maintenance (LATTE) - Objectifs

- **Evaluer la tolérance et l'efficacité du cabotégravir (CAB) par voie orale dans le traitement du VIH**
- Choix de dose de CAB parmi les 3 doses évaluées: 10, 30 et 60 mg
- Démontrer l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle bithérapie de maintenance
- Faciliter LATTE-2

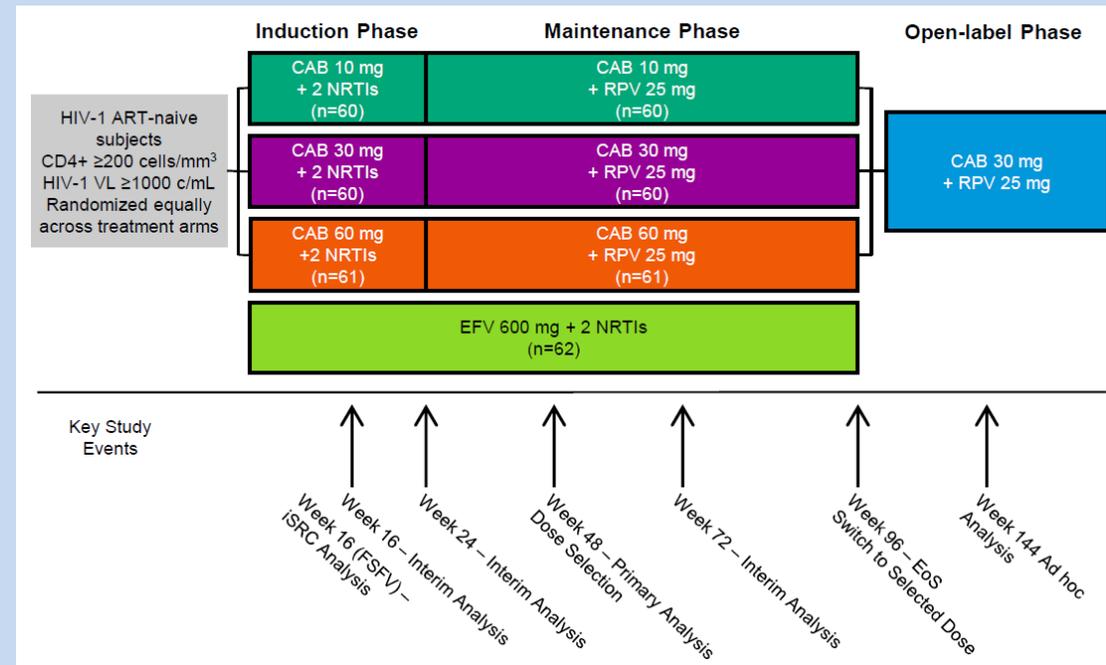
# LATTE : CAB oral + RPV en maintenance

- Phase IIb, en aveugle partiel de choix de dose de CAB oral en vue d'une association à la RPV

- **Objectif** : % de patients avec CV VIH < 50cp/mL et tolérance en fonction de la dose

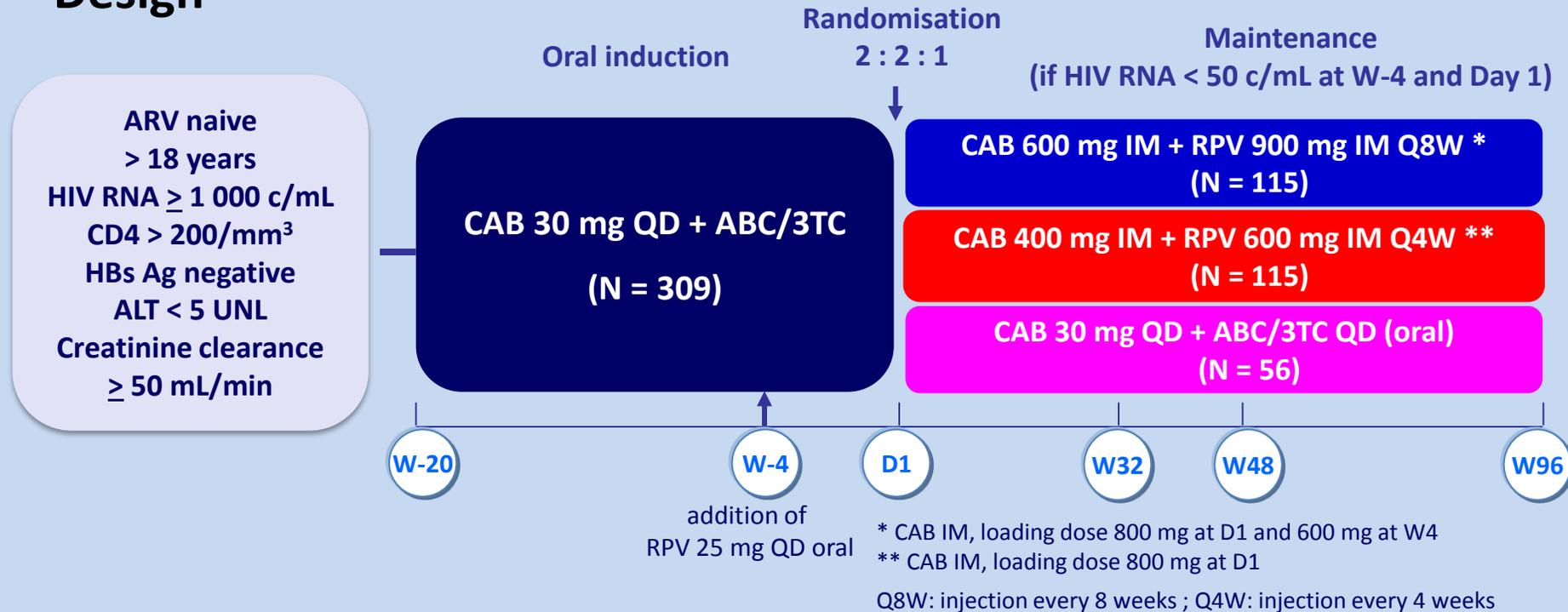
- **Critère principal** : % ARN VIH < 50 c/mL à **S48**

- **Critère secondaire** : % ARN VIH < 50 c/mL à **S96** et suivi efficacité/tolérance à **S144**



# LATTE-2: switch CAB LA IM + RPV LA IM

## ■ Design



Induction phase: HIV RNA < 50 c/mL (ITT-E) after 20 weeks = 91.3 % ; discontinuation in 18/309 patients, including 6 for adverse event and 2 for lack of efficacy

## • Objective

- Primary: % HIV RNA < 50 c/mL at W32 of maintenance phase: selection of dosing schedule for phase III studies (confirmation of dose on W48 analysis) ; safety

*Margolis DA. Lancet. 2017 Sep 23;390(10101):1499-1510.*

*Margolis DA. Lancet. 2017 Sep 23;390(10101):1499-1510.*

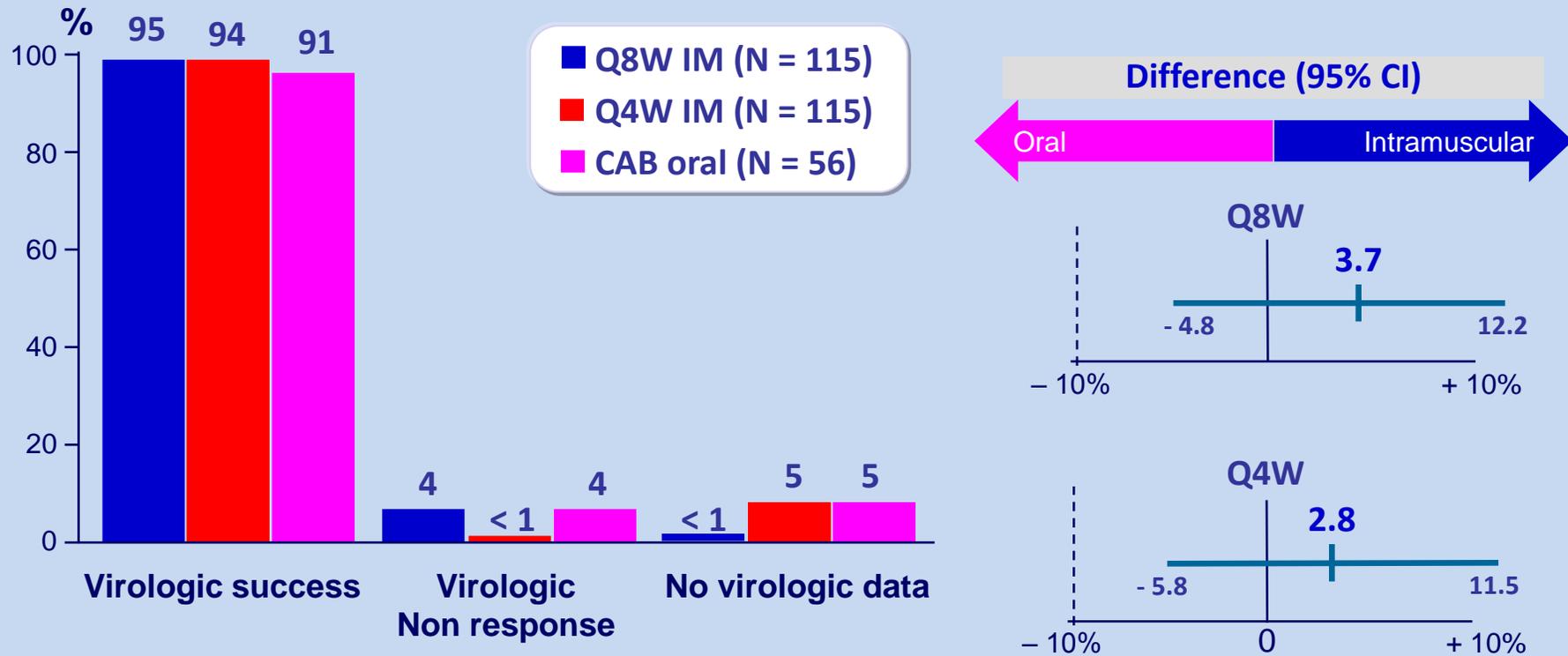
# LATTE-2

## Population

	<b>Q8W IM N = 115</b>	<b>Q4W IM N = 115</b>	<b>Oral CAB N = 56</b>
<b>Median age, years</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>35</b>
<b>Female, %</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>18</b>
<b>White / African American, %</b>	<b>81 / 15</b>	<b>82 / 10</b>	<b>70 / 27</b>
<b>CDC Class C, %</b>	<b>&lt; 1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>HIV RNA, log<sub>10</sub> c/mL, median</b>	<b>4.42</b>	<b>4.46</b>	<b>4.29</b>
<b>CD4 cell count (/mm<sup>3</sup>), median</b>	<b>449</b>	<b>499</b>	<b>518</b>
<b>Discontinuation by W48, N (%)</b>	<b>4 (3.5%)</b>	<b>11 (9.6%)</b>	<b>6 (10.7%)</b>
<b>For lack of efficacy, N</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>For adverse event, N</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>1</b>
<b>Withdrew consent / other</b>	<b>1 / 1</b>	<b>1 / 3</b>	<b>2 / 2</b>
<b>Discontinuation between W48 and W96, N</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>For adverse event, N</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Withdrew consent, N</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

# LATTE-2

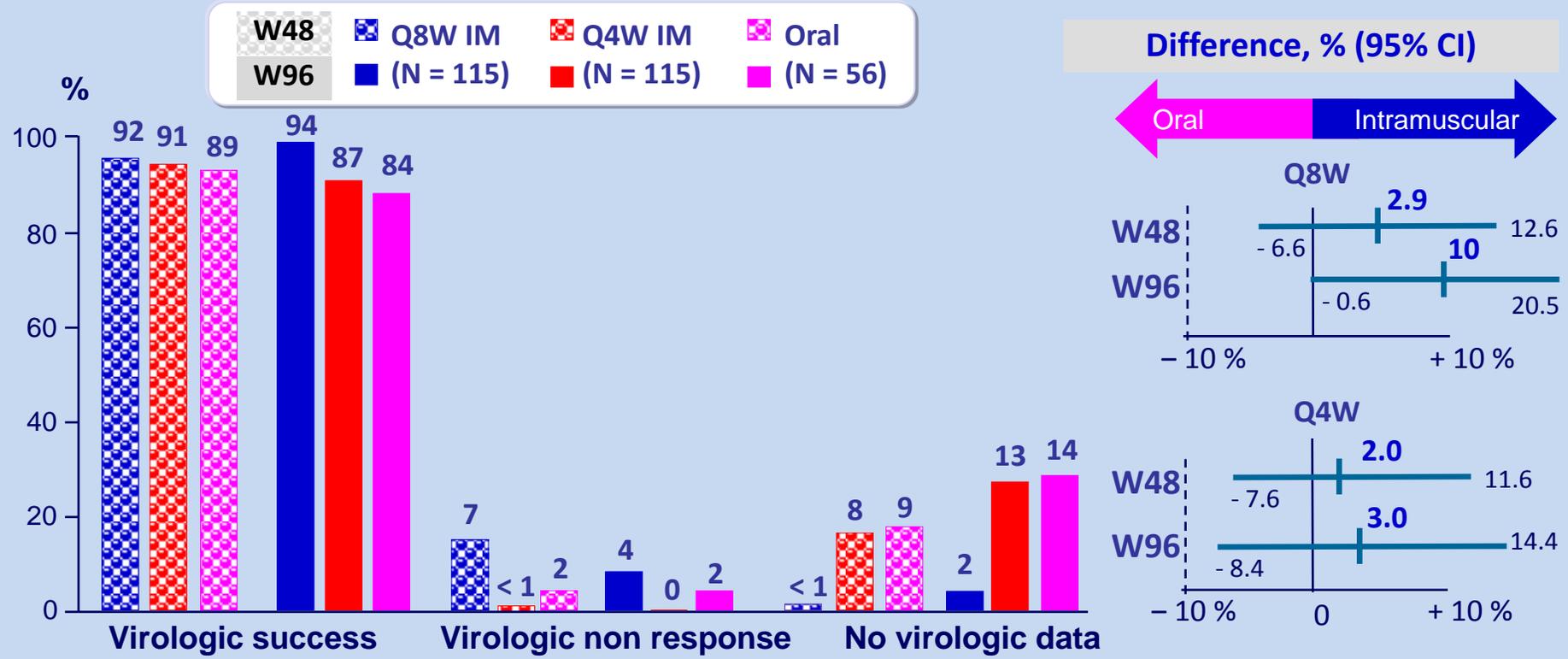
Primary endpoint: HIV RNA < 50 c/mL at W32



Non inferiority of the 2 IM regimens vs oral CAB

# LATTE-2

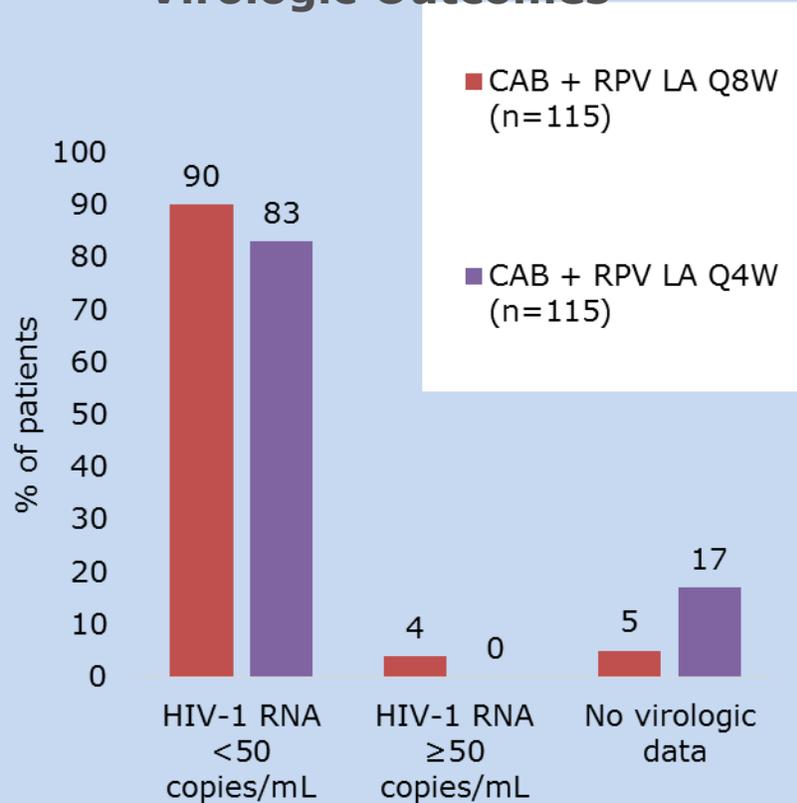
## HIV RNA < 50 c/mL at W48 and W96



- Non inferiority of the 2 IM regimens vs oral CAB, at W48 and W96
- Lower performance of Q4W (vs Q8W) at W96 due to more discontinuations for AE (9 vs 1)**
- VF: 1 in oral arm (no resistance), 2 in Q8W arm (resistance at failure: K103N, E138G, K238T (NNRTI) and Q148R (INSTI) in 1, R269R/G in 1

# LATTE-2 Phase d'extension à S160

## Virologic Outcomes



## Snapshot Outcomes

	Q8W IM (n=115)	Q4W IM (n=115)
<b>HIV-1 RNA &lt;50 c/mL</b>	<b>104 (90%)</b>	<b>95 (83%)</b>
<b>HIV-1 RNA ≥50 c/mL</b>	<b>5 (4%)</b>	<b>0</b>
Data in window not <50 c/mL	1 (<1%) <sup>a</sup>	0
DC for lack of efficacy	1 (<1%) <sup>a</sup>	0
DC for other reason while not <50 c/mL	3 (3%)	0
<b>No virologic data in window</b>	<b>6 (5%)</b>	<b>20 (17%)</b>
DC due to AE or death	1 (<1%) <sup>c</sup>	12 (10%) <sup>c</sup>
DC for other reason	5 (4%)	8 (7%)

<sup>a</sup>2 PDVF on Q8W at W8 (no emergent resistance) and W48 (emergent K103N, E138G, and K238T [FC RPV = 3.3; etravirine = 1.9]; INI—Q148R [FC CAB = 5.1; dolutegravir = 1.38]). <sup>b</sup>HIV-1 RNA 139 c/mL at withdrawal.

<sup>c</sup>Q8W: injection-site reaction/chills/body pain (n=1); Q4W: hepatitis C, rash, depressive reaction, psychotic state, Churg-Strauss vasculitis, epilepsy (death), mesenteric vein thrombosis, QT prolongation/sinus tachycardia, met liver stopping criteria, coronary artery disease, myocardial infarction (death), motor neuron disease (all n=1).

# LATTE-2 Tolérance

## AE and laboratory abnormalities (ITT, maintenance period D0-W96), %

	Q8W IM (N = 115)	Q4W IM (N = 115)	Oral (N = 56)
Drug-related adverse events, excluding ISRs			
Pyrexia	3	6	0
Headache	3	3	4
Influenza-like illness	3	3	0
Fatigue	2	3	2
Grade 3-4 adverse event, excluding ISRs	11	16	7
Drug-related	2 *	4 **	2
Serious adverse event (none drug-related)	10	10	13
Adverse event leading to withdrawal	2	7	2
Grade 3 and 4 laboratory abnormalities	19	29	21
<b><u>Injection site reactions (ISR) ***</u></b>			
D1	<b>85</b>	<b>88</b>	
W8	<b>48</b>	<b>40</b>	-
W48	<b>37</b>	<b>30</b>	
W96	<b>31</b>	<b>28</b>	

\* Influenza-like illness, N = 1, chills and pain, N = 1

\*\* Influenza-like illness, N = 1, rash, N = 1, depression, N = 1, QT prolongation, N = 1

\*\*\* ISR = pain (66%), nodules (8%), swelling( 6%), pruritus (6%), resolved < 7 days: 89%



# LATTE-2 Observance

- Proportion de visites d'injection dans la fenêtre de  $\pm 7$  jours définie au protocole sur la période de 96 semaines
- Questionnaire rempli par le patient (HIVMQ) dont 6 questions posées séparément sur chaque molécule en injection ou per os pour évaluer l'acceptation, la tolérance et l'observance

% of Participants	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM subtotal (N=230)
<b>Adherence to dosing window (projected visit dates relative to Day 1, <math>\pm 7</math> days)<sup>a</sup></b>			
<75%	1/115 (<1%)	0/115	1/230 (<1%)
75% to <85%	5/115 (4%)	1/115 (<1%)	6/230 (3%)
85% to <90%	0/115	3/115 (3%)	3/230 (1%)
90% to <95%	16/115 (14%)	10/115 (9%)	26/230 (11%)
95% to $\leq$ 99%	0/115	15/115 (13%)	15/230 (7%)
100%	93/115 (81%)	86/115 (75%)	179/230 (78%)
<b>Number of late injections outside of dosing window (&gt;7 days late relative to projected visit dates)</b>			
0	96/115 (83%)	92/115 (80%)	188/230 (82%)
1	17/115 (15%)	14/115 (12%)	31/230 (13%)
2	1/115 (<1%)	5/115 (4%)	6/230 (3%)
3	0/115	3/115 (3%)	3/230 (1%)
$\geq$ 4	1/115 (<1%)	1/115 (<1%)	2/230 (<1%)

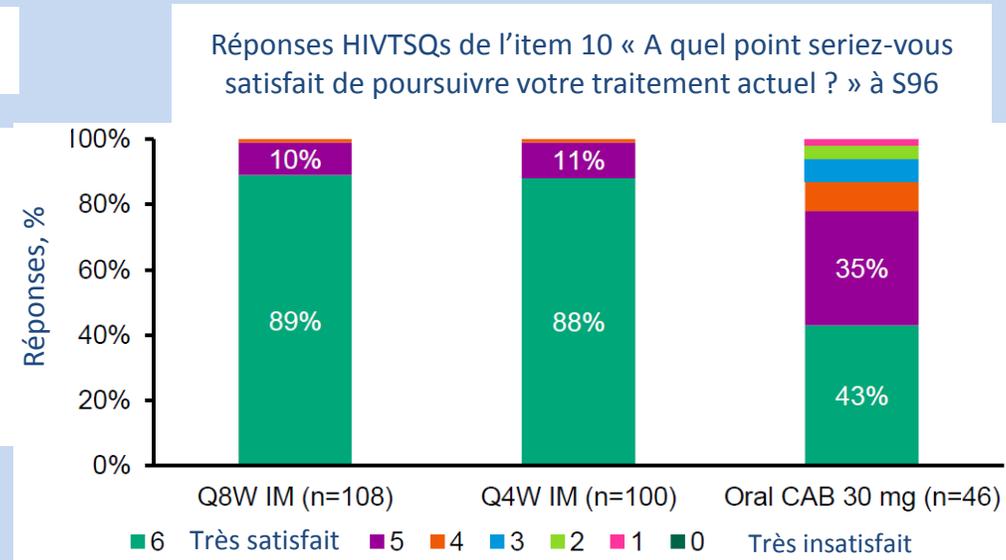
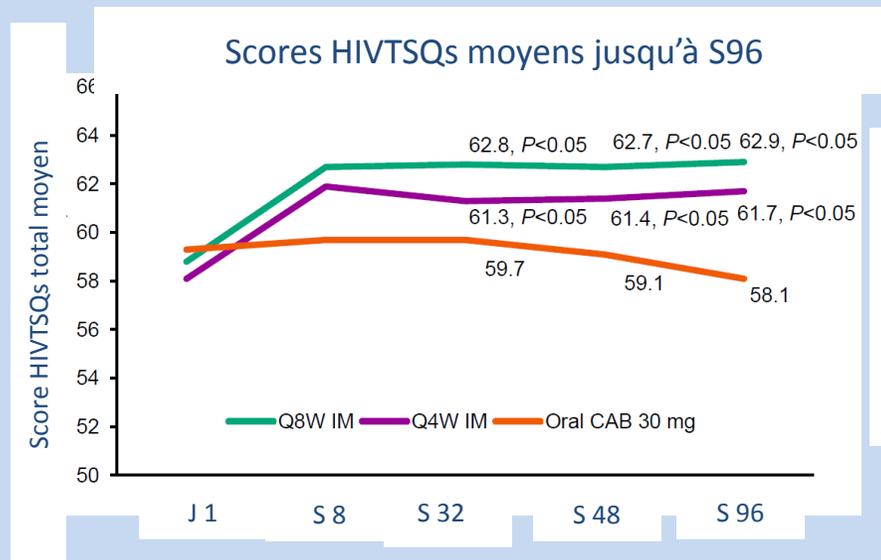
<sup>a</sup>Adherence percentage = number of injection visits occurring within the  $\pm 7$ -day dosing window from date of projected visit divided by number of expected dosing visits up to Week 96 or early withdrawal (excluding periods of oral bridging).

% of Injection Visits	Q8W IM (N=115)	Q4W IM (N=115)	IM Subtotal (N=230)
<b>Total number of expected dosing visits</b>			
	1449	2543	3992
Early out-of-window injection (more than 7 days early relative to projected visit date)	6/1449 (<1%)	9/2543 (<1%)	15/3992 (<1%)
Within-window injection ( $\pm 7$ days relative to projected visit date)	1416/1449 (98%)	2490/2543 (98%)	3906/3992 (98%)
Late out-of-window injection (more than 7 days late relative to projected visit date)	23/1449 (2%)	38/2543 (2%)	61/3992 (2%)
Missed injection with oral bridging	3/1449 (<1%)	4/2543 (<1%)	7/3992 (<1%)
Unverifiable	1/1449 (<1%)	2/2543 (<1%)	3/3992 (<1%)

<sup>a</sup>Calculated by using actual injection visit date minus projected visit date from Day 1.  
Note: Additional unscheduled injections are excluded from all derivations.

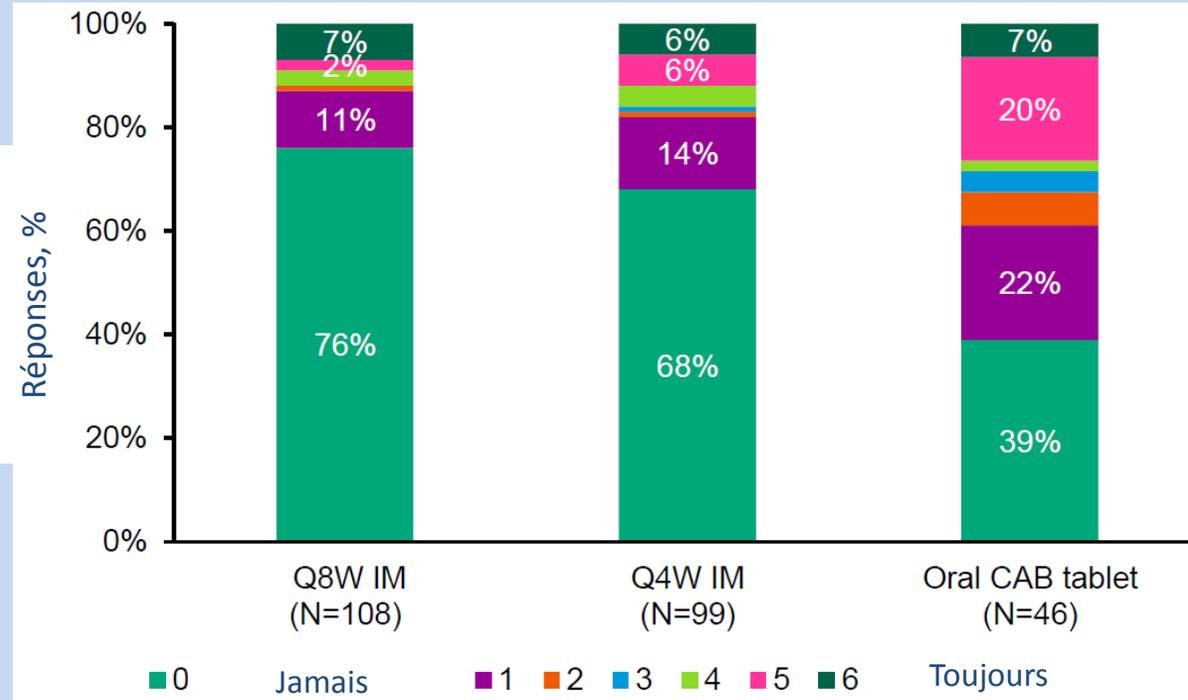
# LATTE-2: Résultats des HIVTSQs

- **A S96**, les patients des groupes Q8W et Q4W IM ont rapporté une satisfaction significativement > patients *per os*
- 89% des patients du groupe Q8W et 88% du groupe Q4W se disent très satisfaits de poursuivre leur traitements injectable versus 43% des patients dans le groupe *per os*



## LATTE-2: Résultats des HIVTSQs

- A S96, 76% des patients du groupe QQ8W et 68% du groupe Q4W rapportent qu'il n'est **jamais pénible ou difficile** de recevoir les injections versus 39% dans le groupe *per os*



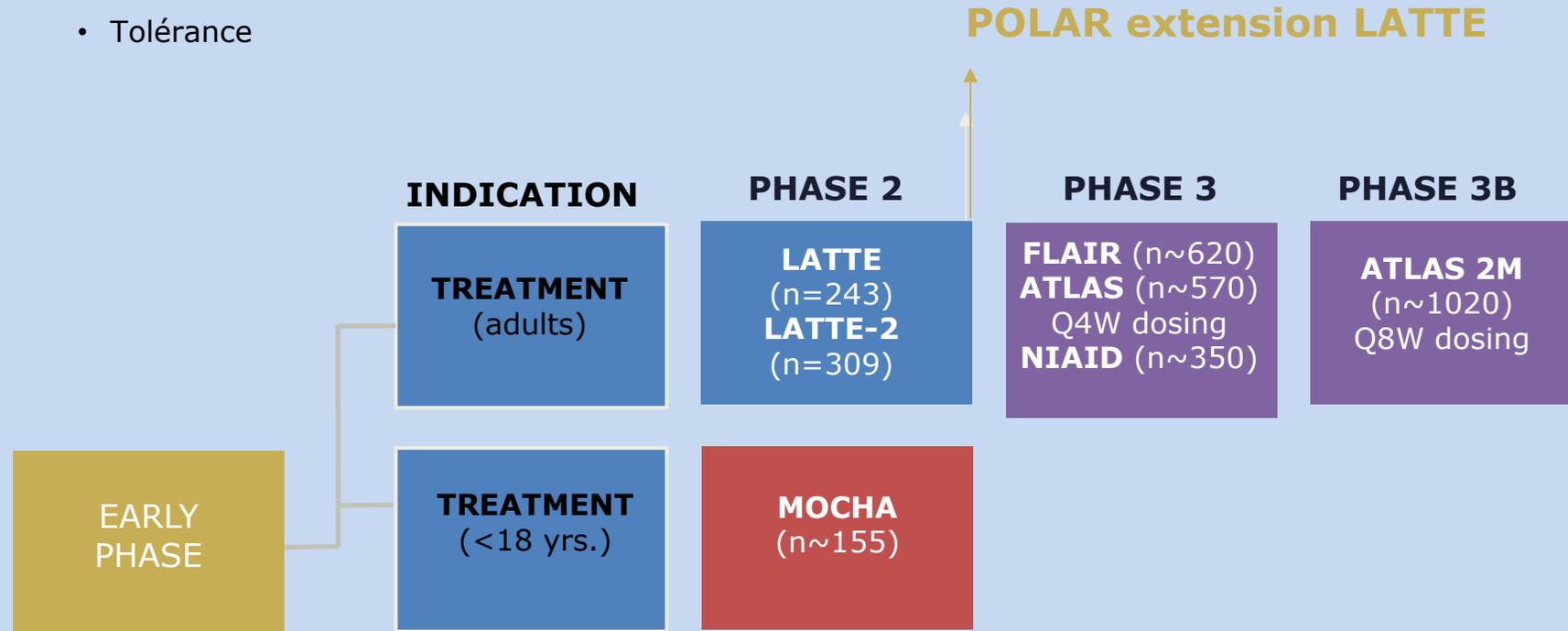
Réponses HIVMQ de l'item 10 « A quelle fréquence trouvez-vous pénible ou difficile de prendre le traitement en suivant les recommandations ? » à S96

# LATTE-2 Messages

- LATTE-2 montre le **maintient HIV-1 RNA < 50 c/mL** sous IM CAB + RPV LA toutes les 4 **ou 8 semaines**
- **3 pts en VF Q8W** (N = 2), oral CAB (N = 1) ; one Q8W subject with emergent RPV and CAB resistance, and one Q8W subject with minor INSTI mutation emergence
- **Très haut niveau d'observance**
  - avec 98% des injections dans la fenêtre de +/- 7 jours
  - Même niveau d'observance dans les 2 bras Q4W et Q8W
- **Tolérance**
  - Majorité des EI grade 1 ou 2
  - RSI grade 1 à 2 durée médiane de 3 jours
- **Posologie**
  - Initialement Q4W choisie pour les phases III (moins d'échec virologique et tolérance et observance identiques)

# Développement

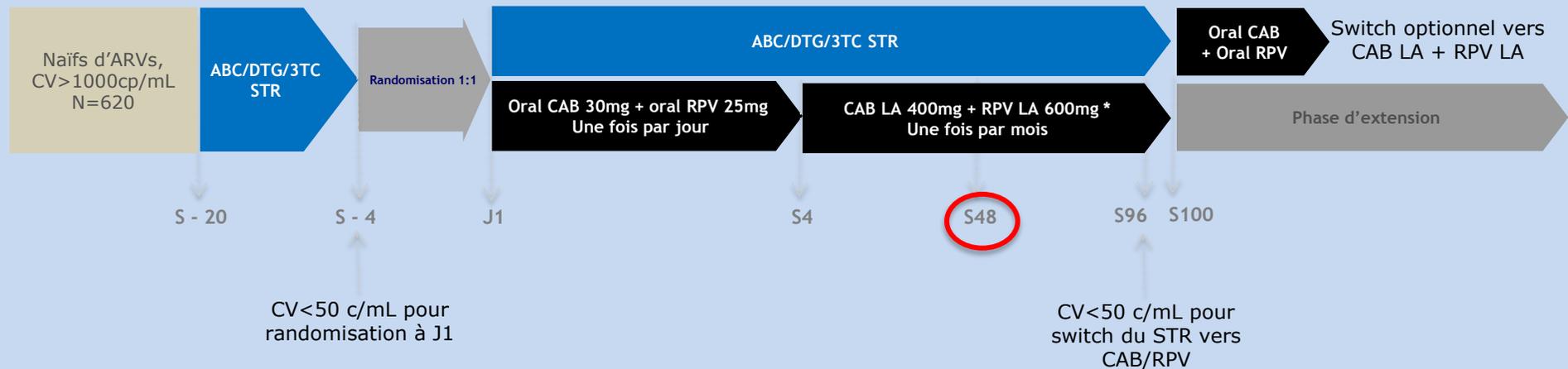
- **RATIONNEL:** Utilisations potentielles futures de ces formulations = en Injection tous les mois ou tous les 2 mois **en traitement d'entretien**
- **AVANTAGES**
  - Concentrations plasmatiques
  - Observance
  - Tolérance



# FLAIR First Long-Acting Injectable Regimen Study DTG/ABC/3TC vs CAB LA+RPV LA chez les patients naïfs

*Efficacité, sécurité et tolérance de CAB LA IM and RPV LA IM en maintenance chez des PVVIH en switch de première ligne d'INI.*

- Essai de phase 3, randomisé, en ouvert, en parallèle, multicentrique
- Etude de non infériorité chez le patient **naïf**
- Critère principal: proportion de patient ARN VIH <50 c/mL à S48 (4S oral + 44S LA)
- Nombre de patients randomisés: 570



Study Start Date: October 27, 2016  
Estimated Study Completion Date: September 6, 2018  
Estimated Primary Completion Date: July 14, 2022  
(Final data collection date for primary outcome measure)

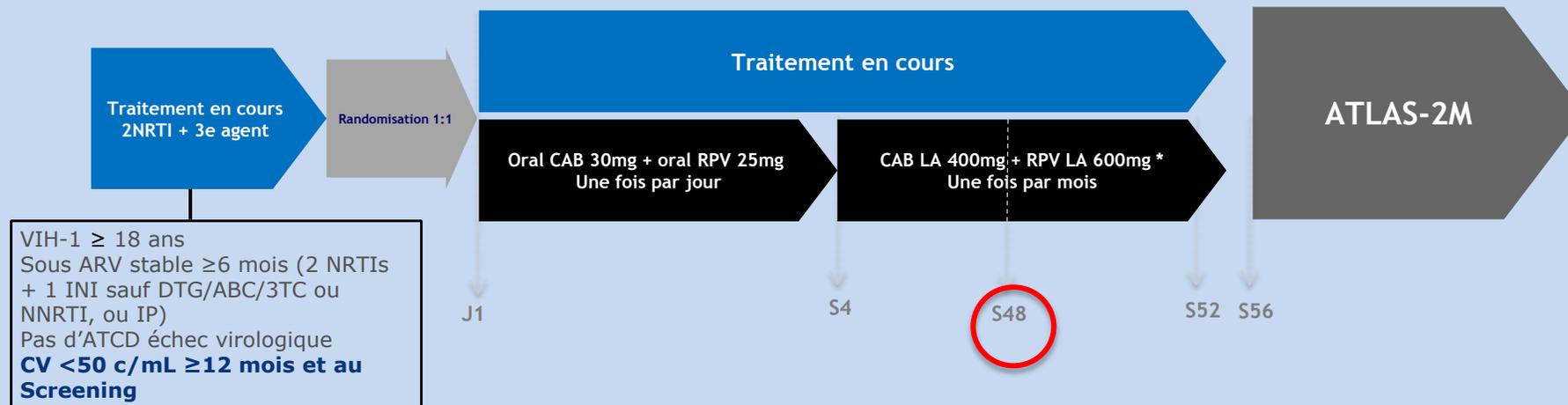
\* CAB IM, dose de charge 600 mg à S4  
RPV IM, dose de charge 900 mg à S4

# ATLAS Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression Study

## Switch vers CAB LA+RPV LA chez les patients prétraités

*Efficacité, sécurité et tolérance en maintenance chez des PVVIH viro supprimés au moins 12 mois dernière ligne au moins 6 mois*

- Phase 3, randomisé, en ouvert, en parallèle, multicentrique
- Etude de non infériorité chez le patient **prétraité**
- Critère principal: % ARN VIH <50 c/mL à S48
- N = 570

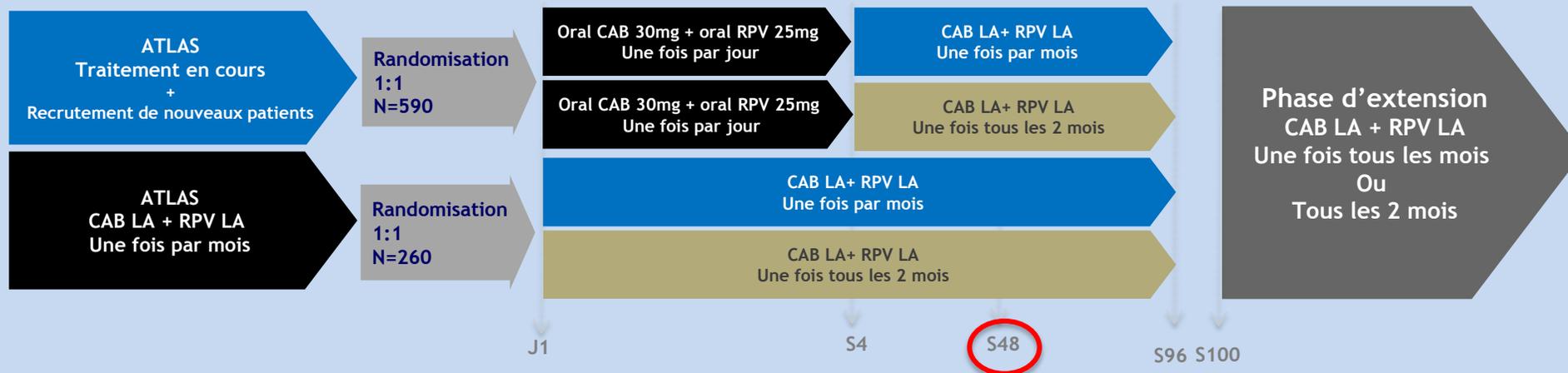


Study Start Date: October 28, 2016  
Estimated Study Completion Date: February 16, 2022  
Estimated Primary Completion Date: June 5, 2018  
(Final data collection date for primary outcome measure)

\* CAB IM, dose de charge 600 mg à S4  
RPV IM, dose de charge 900 mg à S4

# ATLAS-2M Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression–2 months Study

- Essai de phase 3b, randomisé, en ouvert, en parallèle, multicentrique
- **Etude de non infériorité des injections LA tous les mois vs tous les 2 mois**
- N=850
- Critère principal : proportion de patients avec une CV  $\geq 50$  cp/mL à S48



Study Start Date: October 27, 2017  
Estimated Study Completion Date: March 7, 2022  
Estimated Primary Completion Date: May 31, 2019  
(Final data collection date for primary outcome measure)  
This study is currently recruiting participants

\* CAB IM, dose de charge 600 mg à S4  
RPV IM, dose de charge 900 mg à S4

# En pratique

- ATU nominative
- De la maintenance CV<50cp/ml **au moins 12 mois**
- Dernière ligne > 6 mois
- Phase orale CAB + RPV au moins 4 semaine avant de passer aux injectables
- Technique d'injection IM en Z

# Positionnement

- Allègement +++
- Dysobservance
- Voie orale impossible (temporairement, malabsorption ...)
- Voyages
- PrEP





# Prérequis virologiques et suivi

Elodie Alessandri



# Impact sur le parcours de soins

Sébastien LEROY



# Questions et discussion ?

A vous !



<http://bit.ly/RLA2019>

Merci à tous  
pour votre  
participation