

# Les traitements antirétroviraux injectables en pratique

Marie-Louise Vachon, M.D., M.Sc, FRCP(C)  
Microbiologiste et infectiologue - UHRESS Québec



**PNMVH**

PROGRAMME NATIONAL  
DE MENTORAT SUR LE VIH  
ET LES HÉPATITES

# Objectifs

- Connaître les traitements injectables disponibles au Canada et en développement
- Se familiariser avec l'utilisation des traitements injectables
- Décrire les étapes d'implantation des traitements injectables en clinique

# Conflits d'intérêt

- Consultante: Abbvie et Gilead
- Honoraires présentations et programmes d'enseignement: Abbvie et Gilead
- Participation études cliniques: Abbvie, Assembly, Gilead, GSK, Pfizer, Viiv

## Pourquoi des injectables?

- Prendre un (ou des) comprimés à tous les jours ne convient pas à tout le monde
  - Peut devenir lourd à long terme (« pill fatigue »)
  - Oublis peuvent être un problème
  - Interactions médicamenteuses peuvent être limitantes
  - Difficile de se déplacer discrètement avec sa médication (stigma) / peur que soit dévoilé le VIH
  - Difficulté à avaler des co/mauvais goût/nausées
  - Prendre un co à chaque jour peut agir comme un rappel quotidien de l'infection
  - ...

# Situation au Canada/Québec

- En mars 2020
  - Approbation par Santé Canada du premier (et seul) traitement antirétroviral par injection à longue durée à donner une fois par mois
    - Cabotegravir suspension et rilpivirine suspension (Cabenuva)
    - Cabotegravir en comprimé (Vocabria) aussi approuvé en même temps pour la phase orale préalable (s'ajoute à la rilpivirine (Edurant) déjà approuvée)
- En mars 2021
  - Approbation par Santé Canada du dosage à tous les 2 mois de Cabenuva
- Pas encore remboursé par la RAMQ

## Qu'est-ce que Cabenuva?

- Combinaison administrée par injections intramusculaires (2), à libération prolongée composée
  - d'un inhibiteur de l'intégrase: cabotegravir (CAB; suspension de 200mg/mL;  $t_{1/2}$ : 40 jours) avec
  - Un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI): la rilpivirine (RPV; suspension de 300mg/mL;  $t_{1/2}$  : 90 jours)
  - En 2 fioles/seringues/injections séparées
  - Doivent être administrées le même jour

# CAB/RPV (Cabenuva)



## Indication – CAB/RPV

- Indiqué comme schéma complet **de remplacement** du schéma antirétroviral courant pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes présentant une **suppression virologique stable** (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL)

Donc, non indiqué comme traitement initial chez un patient naïf



## Aussi, avec CAB/RPV (Cabenuva)

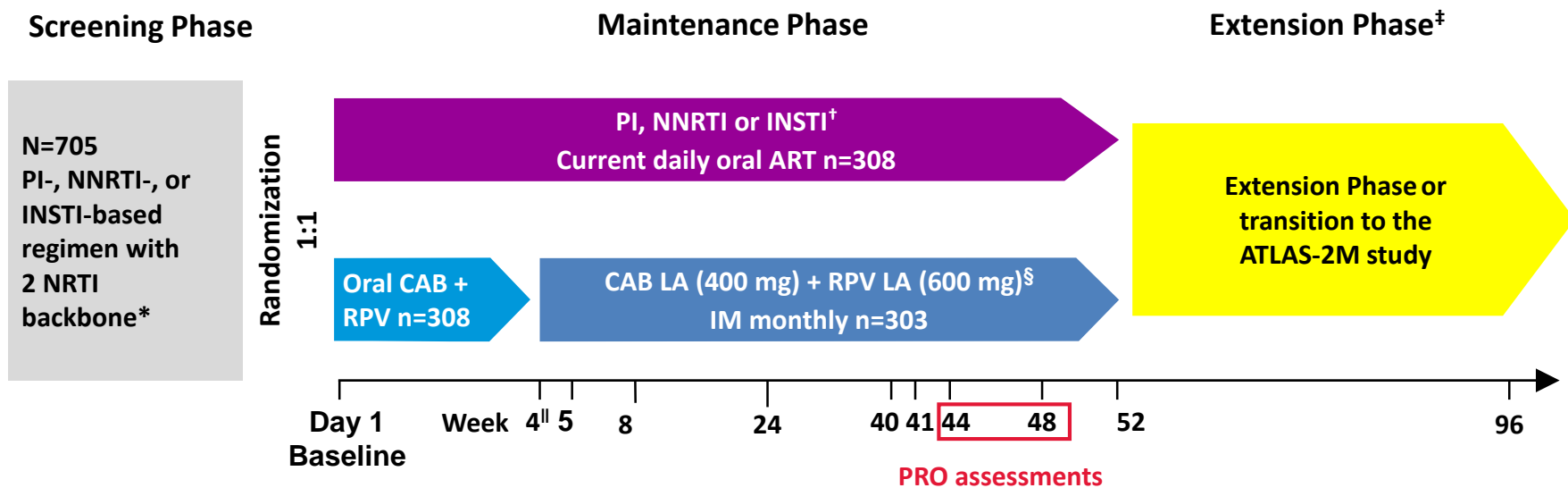
- Co de 30mg de cabotégravir (Vocabria); t1/2: 40 heures, en association avec co de 25mg de rilpivirine (Edurant); t1/2: 50 heures), est indiqué comme traitement de courte durée chez les adultes présentant une suppression virologique stable, soit:
  - comme traitement initial par voie orale afin d'évaluer la tolérance du patient à l'égard du cabotégravir avant d'amorcer le traitement par injection;
  - comme traitement de relais (pont) à prise orale en cas d'omission ou de retard des injections.

# Survol de données

# Survol de données

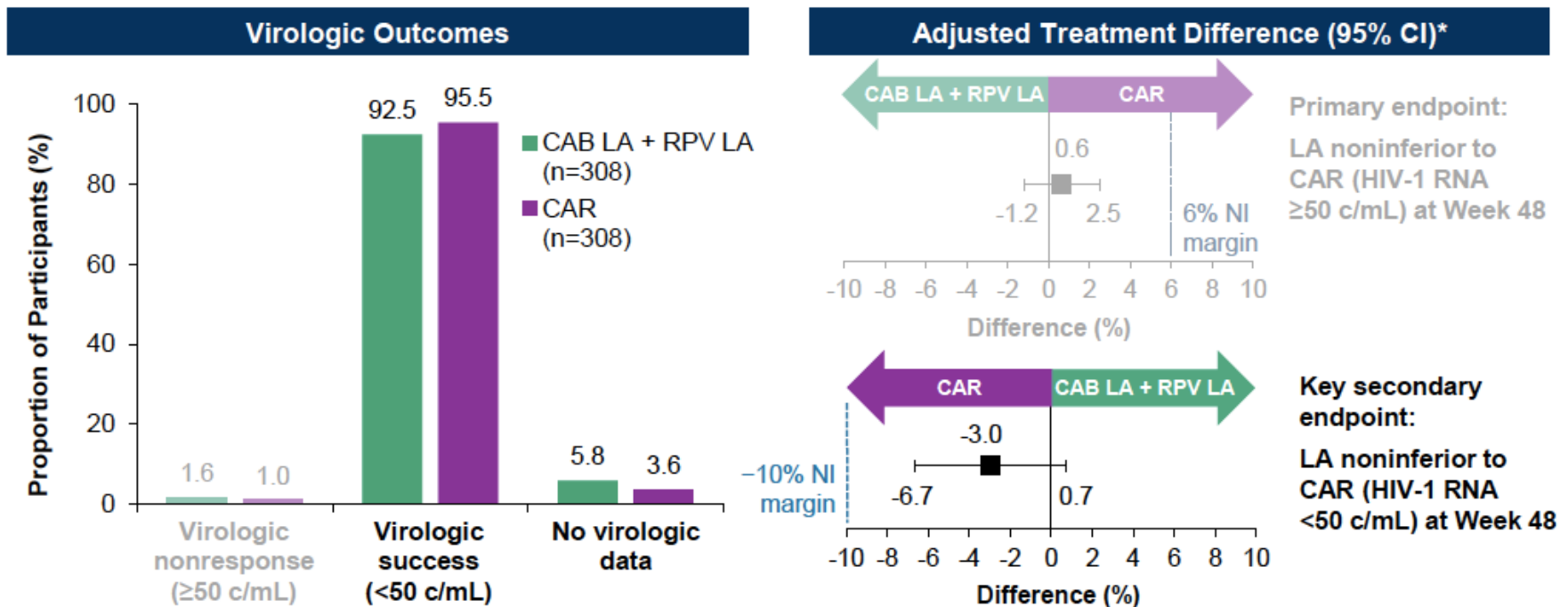
- 2 études randomisées et contrôlées de phase 3 ont montré la non infériorité de CAB + RPV en injection IM longue action à tous les mois vs une trithérapie orale pour maintenir la suppression virologique
  - ATLAS<sup>1</sup> et FLAIR<sup>2</sup>
- L'étude de phase 3 ATLAS 2M<sup>3</sup> a montré que l'administration à tous les 2 mois est non inférieure à l'administration chaque mois de CAB + RPV

# ATLAS: étude randomisée qui a comparé la continuation d'une trithérapie orale au "switch" à CAB/RPV en injection q 1 mois



# Résultats à 48 semaines

## ATLAS Virologic Snapshot Outcomes at Week 48 for ITT-E: Noninferiority Achieved for Primary and Secondary Endpoints

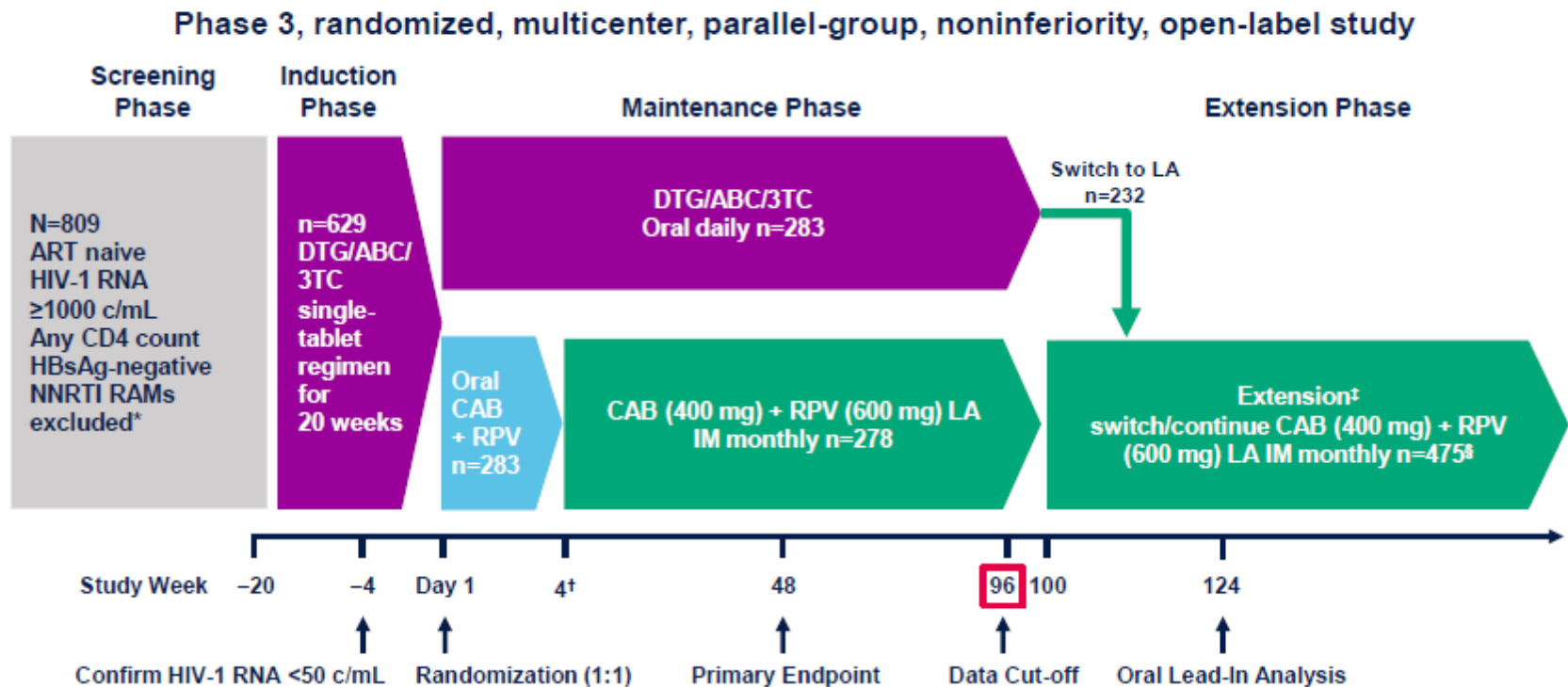


CAB, cabotegravir; CAR, current antiretroviral; CI, confidence interval; ITT-E, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; NI, noninferiority; RPV, rilpivirine.

\*Adjusted for sex and baseline third agent class.

# FLAIR: étude randomisée qui a comparé un comprimé DIE (ABC/3TC/DTG) au "switch" à CAB/RPV en injection q 1 mois

Figure 1. FLAIR Study Design



\*NNRTI RAMs but not K103N were exclusionary or any known resistance to INIs.

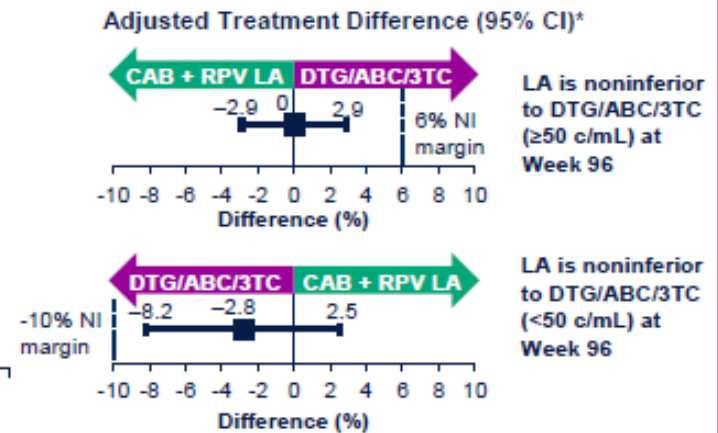
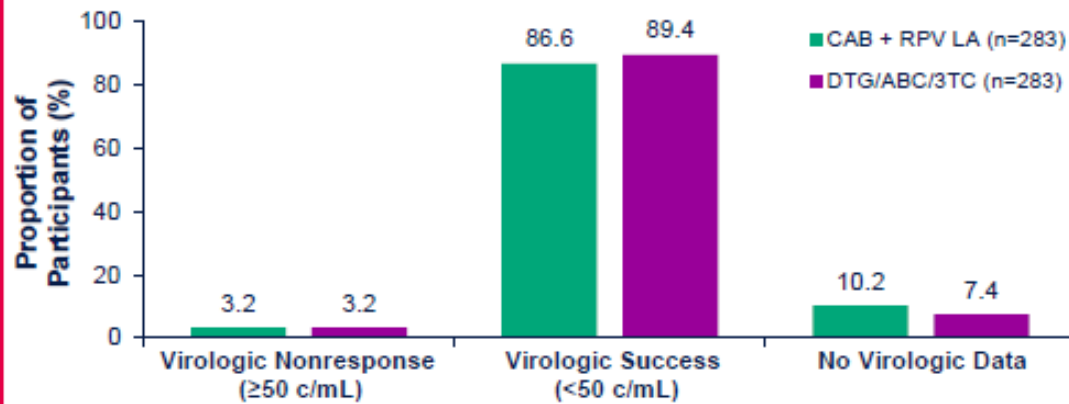
†Participants received initial loading doses of CAB 600 mg and RPV 900 mg LA at Week 4. Beginning at Week 8, participants received CAB 400 mg + RPV 600 mg LA injections every 4 weeks.

‡The extension phase will continue until CAB + RPV LA is either locally approved and commercially available, the participant no longer derives clinical benefit, the participant meets a protocol-defined reason for discontinuation, or until development of either CAB or RPV is terminated.

§Estimate based on Maintenance Phase Conclusion Form – data on file.

# Résultats à 96 semaines

Figure 2B. FLAIR Week 96 Virologic Response

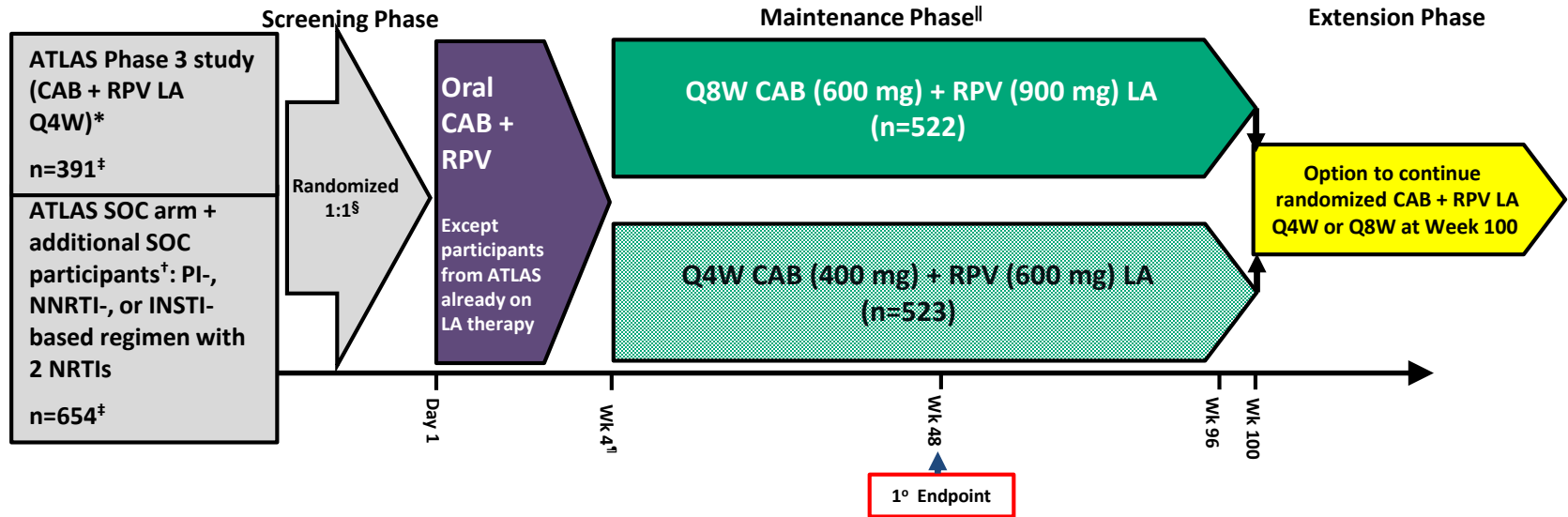


\*Adjusted for sex and baseline HIV-1 RNA (< vs ≥100,000 c/mL).

- At Week 96, 9 (3.2%) participants in each arm had HIV-1 RNA ≥50 c/mL, confirming the noninferiority established at Week 48 (Figure 2A and 2B).

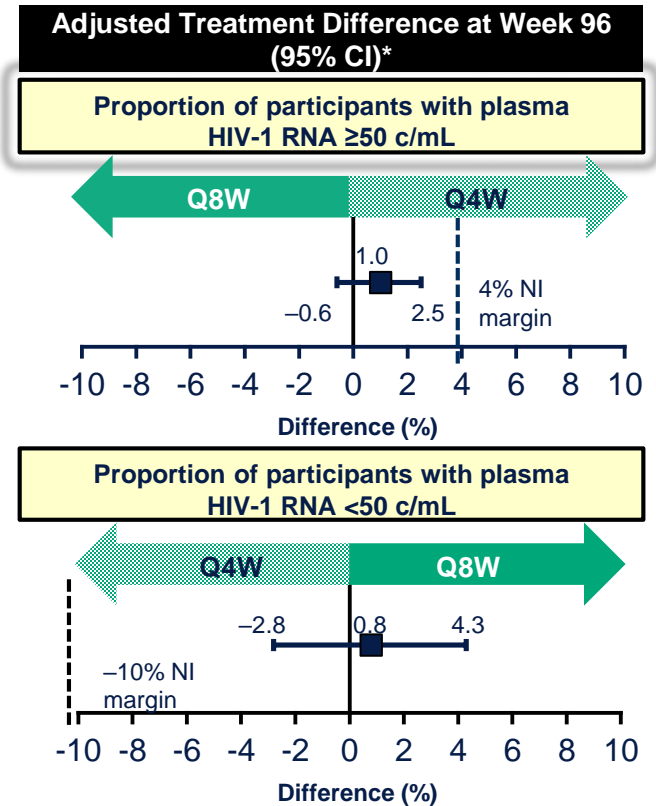
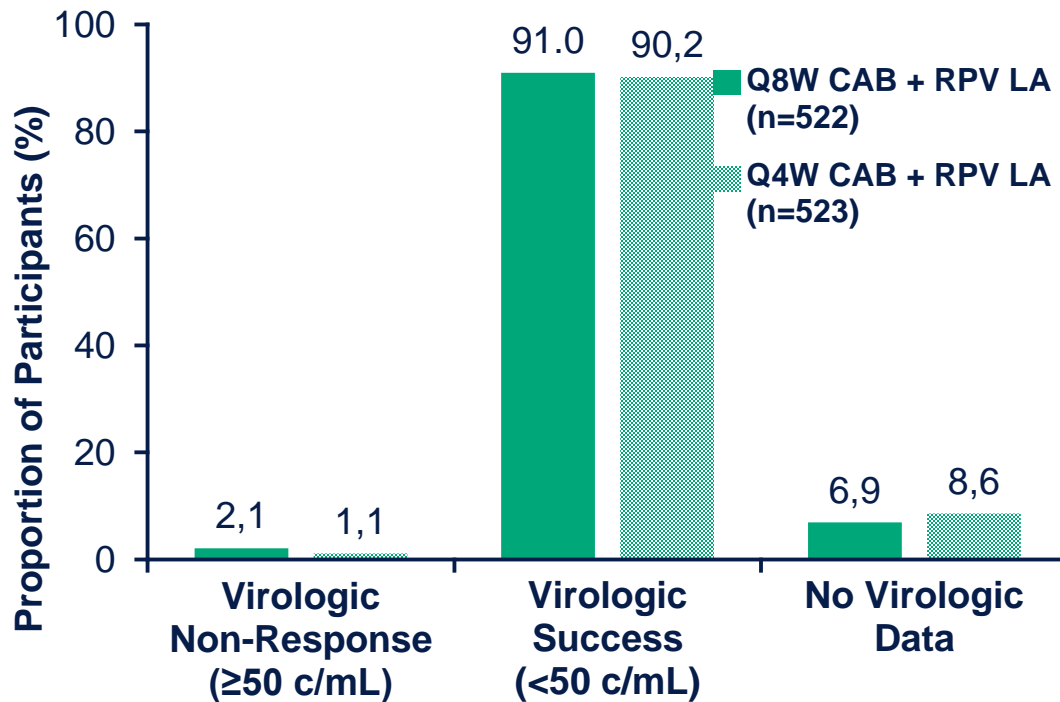
# ATLAS-2M: étude qui a comparé CAB/RPV en injection à tous les 2 mois vs à chaque mois

Phase 3, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study

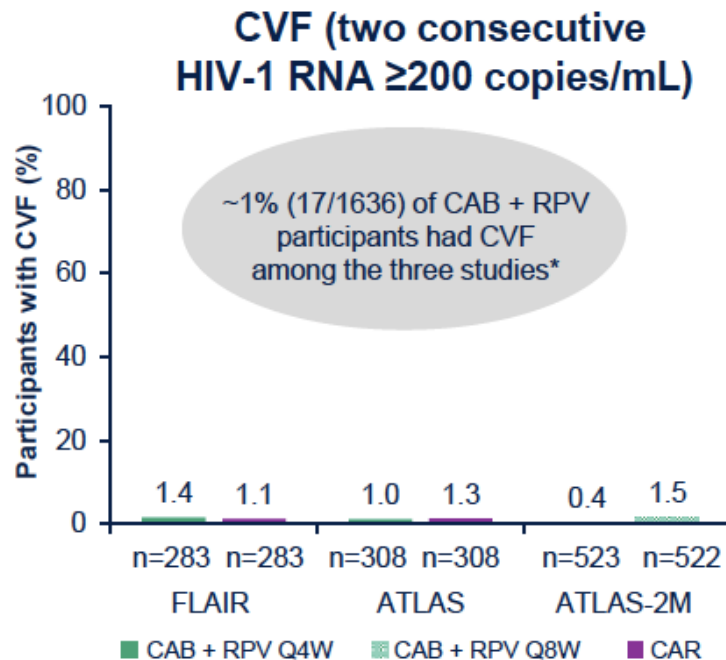




# ATLAS-2M: Résultats à 96 semaines



# Analyse des facteurs liés à l'échec virologique à partir des études ATLAS, FLAIR et ATLAS-2M



## Factors explored in the MVA:

- CAB and RPV PK (i.e. initial trough concentrations at Week 8) and pre-existing resistance mutations,<sup>†</sup> adjusting for the following covariates:
  - Sex at birth
  - BMI
  - HIV-1 subtype
  - Q4W and Q8W regimen

CVF: confirmed virological failure

# 4 facteurs associés à l'échec virologique dans les 3 études

Parameter	Final Model OR (95% CI), p-value*
RPV RAM(s) at baseline†	37.24 (8.44–>99), p<0.001
Log <sub>2</sub> of <i>post hoc</i> Week 8 RPV trough concentration	4.17 (1.59–11.11), p=0.004
Baseline HIV-1 subtype A6/A1	6.59 (1.82–25.26), p=0.005
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) at baseline	1.13 (1.03–1.25), p=0.014
Pre-specified INSTI mutation (excluding L74I non-M mixture) at baseline‡	0.11 (0.01–0.83), p=0.029
Log <sub>2</sub> of <i>post hoc</i> Week 8 CAB trough concentration	Not significant
Female at birth	Not significant
Q8W regimen	Not significant
L74I (non-M mixture) INSTI polymorphism at baseline	Not significant
NNRTI RAM(s) (excluding RPV RAMs) at baseline‡	Not significant

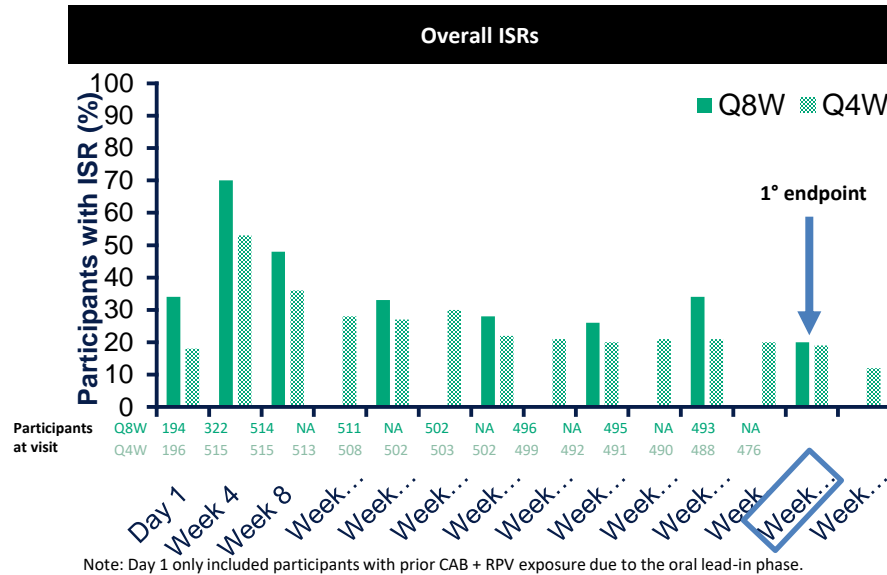
## En résumé, l'échec virologique

- était non fréquent (+/- 1%)
- Plus susceptible de se présenter si plus d'un facteur identifié ci-haut est présent
- Le taux d'échec virologique à la semaine 48 lorsqu'aucun ou un seul facteur était présent est inférieur à 0.5%

# À retenir concernant les échecs virologiques

- Très peu fréquents
- La majorité des patients qui ont eu un échec virologique
  - Avaient (rétrospectivement) une résistance préalable à la rilpivirine et à l'inhibiteur de l'intégrase
  - Lors de l'échec, on retrouve des mutations de résistance aux 2 classes
  - L'administration à tous les 2 mois vs à tous les mois n'est pas un facteur qui prédit l'échec

# Réactions aux sites d'injection dans ATLAS-2M

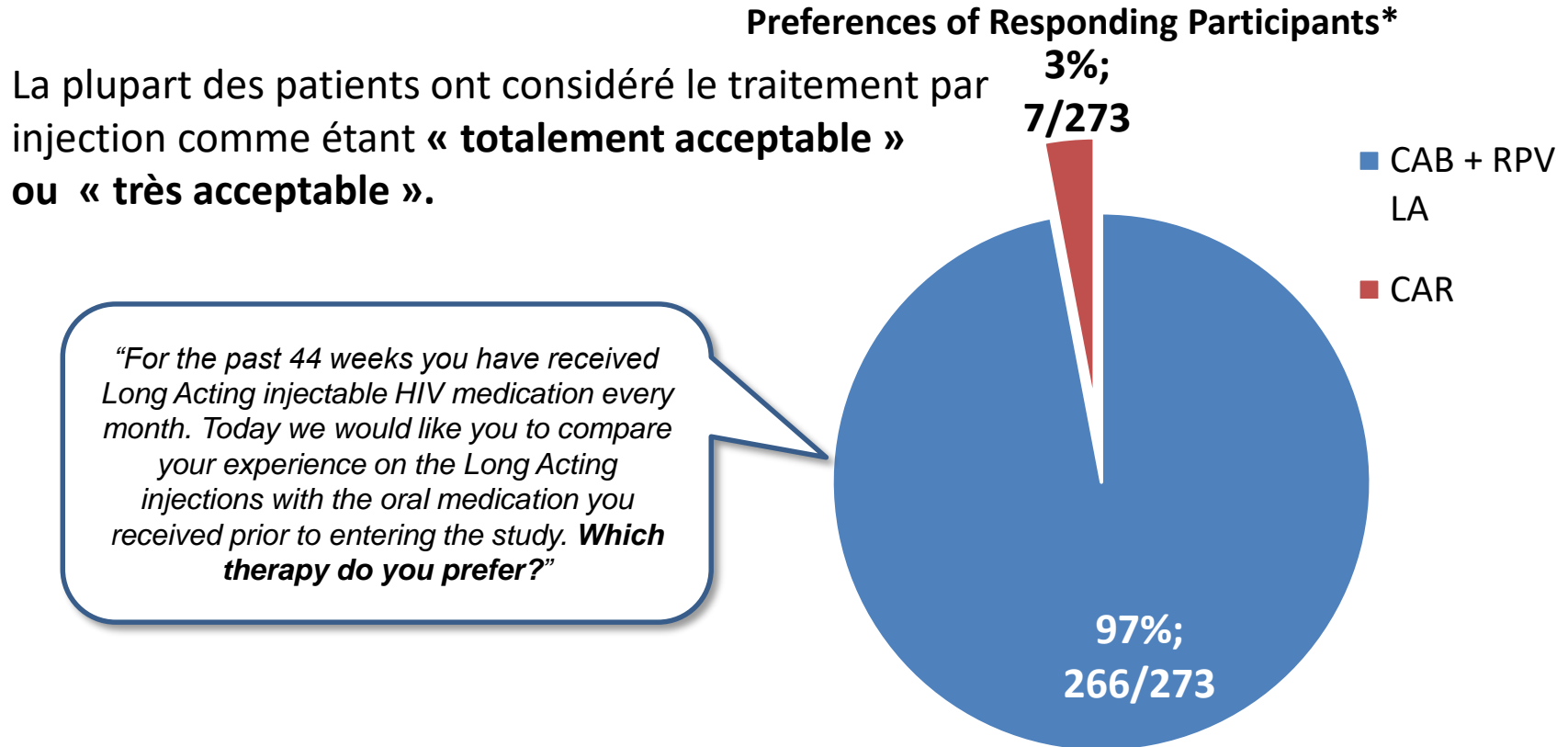


Outcome, n (%), ITT-E	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
Number of injections	8470	15,711
Number of ISR events (events/injections)*	2507 (30)	3152 (20)
Grade ≥3 – severe <sup>†</sup>	43 (<1)	48 (<1)
Injection site reactions <sup>‡</sup>		
Pain	2014 (24)	2567 (16)
Nodule	113 (1)	204 (1)
Discomfort	92 (1)	110 (1)
Withdrawals due to injection-related reasons, participant n (%) <sup>§</sup>	6 (1)	11 (2)

\*All event-level ISR percentages are calculated from the total number of injections. Note: A single injection could result in more than one ISR. <sup>†</sup>There were no Grade 4 or Grade 5 ISRs. <sup>‡</sup>ISRs occurring in >1% of injections in either the Q4W or Q8W arms are shown. <sup>§</sup>Q8W: 5 participants had an ISR leading to withdrawal and 1 participant withdrew consent from the study due to injection intolerance; Q4W: 5 participants had an ISR leading to withdrawal and 6 participants withdrew consent from the study due to injection intolerance.

- 24,181 injections ont été administrées au total
- <2% des participants ont discontinué à cause d'effets liés aux injections.
- La majorité (98%, 5568/5659) des réactions aux sites d'injection étaient de Grade 1-2, avec une durée médiane de 3 jours dans les 2 groupes.

# Préférence des patients dans ATLAS: CAB + RPV en injection chaque mois vs traitement oral quotidien



\*Out of the ITT-E population, 273/308 (88%) had a recorded response to the preference question at Week 48; 266/308 (86%) preferred monthly injection; 7/308 (2%) preferred daily oral.

CAB, cabotegravir; CAR, current antiretroviral; ITT, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; RPV, rilpivirine.

# Le traitement antirétroviral en injections: aspects pratico-pratiques

## Pour qui? Bien choisir son patient

- ✓ Patient déjà sous ARV avec charge virale indétectable X >3 mois<sup>1</sup>
- ✓ AgHBs négatif (ou traiter le VHB en oral)
- ✓ Absence de résistance soupçonnée ou confirmée à la rilpivirine ou au cabotégravir
- ✓ Absence d'échec virologique antérieur
- ✓ Pas de grossesse ni de grossesse planifiée
- ✓ Pas d'interaction médicamenteuse avec les 2 ARV sous forme orale ou injectable
- ✓ Assidu à ses visites médicales
- ✓ Disponible et prêt à respecter les RV pour recevoir les injections à dates fixes

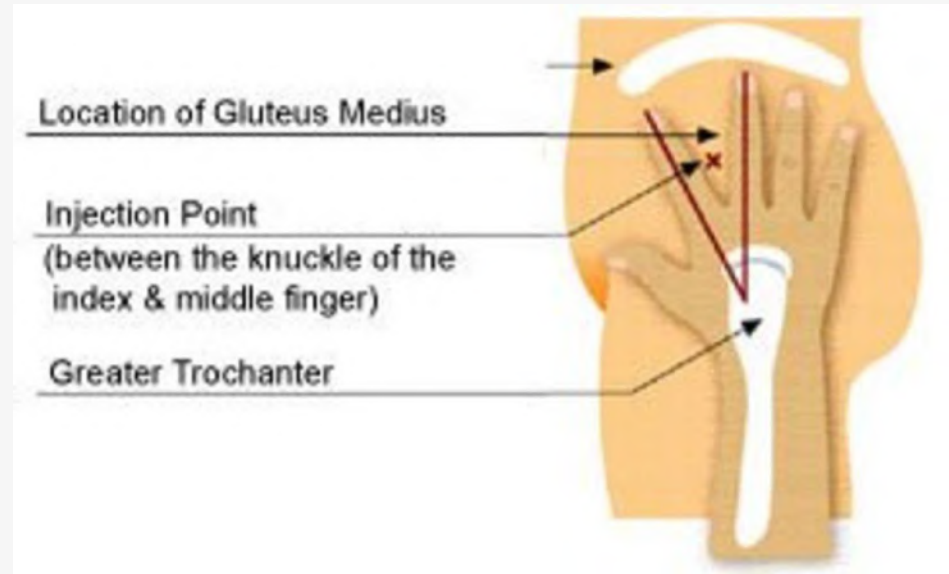


# Comment l'administrer

- Par un professionnel de la santé (infirmier/ère)
- 2 injections intramusculaires distinctes dans le muscle fessier, administrées le même jour
- 2 ou 3 mL tout dépendant du schéma thérapeutique
- On fixe une date d'administration qui restera la même à chaque mois, exemple: le 5 de chaque mois.
  - On peut dévier de +/- 7 jours

# Comment l'administrer

Le *gluteus medius* est le site préféré



Se référer à la technique d'injection du produit

# Schéma de prise une fois par mois

1) phase initiale de prise de comprimés

2) début des injections un mois plus tard

Tableau 1 Schéma d'administration mensuelle recommandé chez l'adulte

<b>TRAITEMENT PRÉLIMINAIRE PAR VOIE ORALE</b> Le 1 <sup>er</sup> mois*	<b>INJECTIONS I.M. INITIALES</b> Le 2 <sup>e</sup> mois**	<b>INJECTIONS I.M. SUBSÉQUENTES</b> À partir du 3 <sup>e</sup> mois
<u>VOCABRIA</u> 1 comprimé de cabotégavir à 30 mg, 1 fois par jour	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégavir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 2 mL (400 mg) de cabotégavir 1 fois par mois et 1 injection de 2 mL (600 mg) de rilpivirine 1 fois par mois
<u>EDURANT</u> 1 comprimé de rilpivirine à 25 mg, 1 fois par jour		

I.M. : injection intramusculaire

\* Pendant au moins 28 jours.

\*\* Les dernières doses orales de VOCABRIA et d'EDURANT doivent être prises le même jour que les injections initiales de CABENUVA.

## Schéma de prise **une fois par 2 mois**

1) phase initiale de prise de comprimés

2) début des injections un mois plus tard

Tableau 2 Schéma d'administration tous les deux mois recommandé chez l'adulte

TRAITEMENT PRÉLIMINAIRE PAR VOIE ORALE	INJECTIONS I.M. INITIALES	INJECTIONS I.M. SUBSÉQUENTES
Le 1 <sup>er</sup> mois*	Les 2 <sup>e**</sup> et 3 <sup>e</sup> mois <sup>a</sup>	Le 5 <sup>e</sup> mois et tous les 2 mois par la suite
<u>VOCABRIA</u> 1 comprimé de cabotégravir à 30 mg, 1 fois par jour	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine	<u>CABENUVA</u> 1 injection de 3 mL (600 mg) de cabotégravir et 1 injection de 3 mL (900 mg) de rilpivirine
<u>EDURANT</u> 1 comprimé de rilpivirine à 25 mg, 1 fois par jour		

I.M. : injection intramusculaire

\* Pendant au moins 28 jours

\*\* Les dernières doses orales de VOCABRIA et d'EDURANT doivent être prises le même jour que les injections initiales de CABENUVA.

<sup>a</sup> Les injections initiales doivent être administrées à un mois d'intervalle.

# Trousse pour injections de 3 mL

## Trousse pour injections de 3 mL (injections initiales)

### 1 flacon de cabotégravir



**Capuchon orange du flacon**  
(bouchon en caoutchouc sous le capuchon)\*

### 1 flacon de rilpivirine



**Capuchon jaune du flacon**  
(bouchon en caoutchouc sous le capuchon)\*

### 2 adaptateurs pour flacon



### 2 seringues



**Piston**

### 2 étiquettes vierges pour seringue



### 2 aiguilles pour injection (calibre 23, 1 ½ pouce)

#### Protège-aiguille



#### Capuchon de l'aiguille

# Trousse pour injections de 2mL

## Trousse pour injections de 2 mL (injections subséquentes)

### 1 flacon de cabotégravir



Capuchon gris foncé du flacon  
(bouchon en caoutchouc sous le capuchon)\*

### 1 flacon de rilpivirine



Capuchon gris pâle du flacon  
(bouchon en caoutchouc sous le capuchon)\*

### 2 adaptateurs pour flacon



### 2 seringues



Piston

### 2 étiquettes vierges pour seringue



### 2 aiguilles pour injection (calibre 23, 1 ½ pouce)

#### Protège-aiguille



#### Capuchon de l'aiguille

# Quoi faire en cas d'interruption, planifiée ou non (schéma q 1 mois)

**Tableau 4 Schéma d'administration mensuelle : recommandations en cas d'omission d'une injection**

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandations pour le traitement de relais à prise orale
1 mois et 7 jours ou moins	Poursuivre les injections de 2 mL (400 mg) de cabotégavir et de 2 mL (600 mg) de rilpivirine.
Plus de 1 mois et 7 jours	<u>Omissions d'injection prévues</u> Tout patient qui estime qu'il ne pourra pas recevoir une injection dans les 7 jours qui précèdent ou qui suivent la date prévue au calendrier doit entreprendre un traitement oral (1 comprimé VOCABRIA et 1 comprimé EDURANT 1 fois par jour), dont la première dose devra être administrée environ 1 mois après les dernières injections. Les injections doivent être reprises le jour où sont administrées les dernières doses orales. Il est possible d'instaurer un traitement oral pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives.
Plus de 1 mois et 7 jours	<u>Omissions d'injection involontaires</u> Si un patient omet ou reporte une injection mensuelle de plus de 7 jours et qu'il n'a pas reçu de traitement oral, il doit faire l'objet d'une réévaluation clinique visant à déterminer si la reprise des injections est appropriée (par exemple, vérifier l'engagement du patient à respecter le calendrier d'administration et envisager de retester la charge virale par le titre d'ARN du VIH-1).
Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandations pour la reprise des injections
2 mois ou moins	Si l'état clinique du patient le permet, reprendre les injections de 2 mL (400 mg) de cabotégavir et de 2 mL (600 mg) de rilpivirine le plus tôt possible. Si le patient suivait un traitement oral, il faut reprendre les injections le jour où sont administrées les dernières doses orales.
Plus de 2 mois	Si l'état clinique du patient le permet, reprendre les injections de 3 mL (600 mg) de cabotégavir et de 3 mL (900 mg) de rilpivirine, puis suivre le calendrier d'injections mensuelles de 2 mL (400 mg) de cabotégavir et de 2 mL (600 mg) de rilpivirine. Si le patient suivait un traitement oral, il faut reprendre les injections le jour où sont administrées les dernières doses orales.

## À retenir

- On peut retarder une injection de 7 jours maximum
- Si on ne peut administrer de dose IM, on fait le pont avec rilpivirine + cabotégavir po pour un maximum de 2 mois
- Si moins de 2 mois se sont écoulés depuis la dernière injection, on recommence avec 2mL chaque mois
- Si plus de 2 mois se sont écoulés, on recharge avec 3mL, puis 2mL par mois ensuite
- Toujours réévaluer si le traitement par injection est approprié lors de manquements

# Comment l'implanter?



## Exemples de barrières à l'implantation

- Capacité des patients à se présenter à leur visite mensuelle
- Transport pour la visite
- Être avisé des visites manquées ou des retards
- Ressources en clinique pour la gestion des visites
- Re-céduler les visites manquées
- Échec au traitement dû aux doses/visites manquées
- Trop de soins à donner à d'autres patients qui ont d'autres besoins
- Douleur/Gestion de la douleur au site d'injection
- ...

## 3 principales barrières identifiées par des professionnels de la santé aux EU

### AVANT

- Capacité des patients à se présenter à leur visite mensuelle (80.8%)
- Transport pour la visite (76.9%)
- Être avisé des visites manquées ou des retards (73.1%)

Proportion de participants (professionnels de la santé) qui sont complètement en accord qu'il s'agit d'une barrière.

### APRÈS 4 MOIS

37.5%

37.5%

45.8%

Après 4 mois, beaucoup moins sont complètement en accord que les éléments représentent des barrières

# Implantation – Des idées

- 1) Évaluer sa population/estimer les besoins
  - Selon un sondage européen, environ 2/3 des PVVIH sont intéressés par les traitements injectables
  - Tous les patients ne sont pas éligibles
- 2) Évaluer ses ressources
  - Le service peut-il être offert à sa clinique ou non
    - Un programme de soutien est offert par la compagnie où le patient est accompagné (assurance, agenda et service d'administration du traitement à moins de 30km de chez lui)
- 3) Vérifier les indications et contre-indications pour chaque patient

# Certains patients pourraient en bénéficier davantage

- Ceux pour qui il est difficile de prendre un/des comprimés chaque jour (oublis, intolérance, rappel de la maladie, etc.)
- Ceux qui craignent que la prise de médication régulière augmente les chances que soit dévoilé leur infection par le VIH
- Ceux qui font de courts voyages planifiés (étant capables de maintenir les visites q4-8 sem)
- Ceux **qui n'ont pas l'habitude de manquer** leurs visites médicales
- ...

## Pour qui? Bien choisir son patient

- ✓ Patient déjà sous ARV avec charge virale indétectable X >3 mois<sup>1</sup>
- ✓ AgHBs négatif (ou traiter le VHB en oral)
- ✓ Absence de résistance soupçonnée ou confirmée à la rilpivirine ou au cabotégravir
- ✓ Absence d'échec virologique antérieur
- ✓ Pas de grossesse ni de grossesse planifiée
- ✓ Pas d'interaction médicamenteuse avec les 2 ARV sous forme orale ou injectable
- ✓ Assidu à ses visites médicales
- ✓ Disponible et prêt à respecter les RV pour recevoir les injections à dates fixes

# Implantation – des idées - suite

- 4) Mettre en place une boucle de communication efficace entre patient-infirmier-clinicien-pharmacien pour s'assurer que l'équipe puisse réagir si/quand
  - Le patient prévoit manquer une visite
  - Le patient a manqué une visite (7 jours et moins vs plus de 7 jours)
  - Le patient présente des effets secondaires nécessitant une évaluation
  - ...
- 5) Prévoir une prescription de cabotégravir et rilpivirine po à utiliser au besoin
- 6) Prévoir des visites de suivi plus rapprochées au début
- 7) Commencer avec un petit nombre de patients pour se faire la main

# Injectables en développement

- Certains à surveiller:
  - Cabotégravir en injection pour la prévention du VIH
  - Lenacapavir (inhibiteur de capsid) en injection
    - Possiblement tous les 6 mois
  - Islatravir (inhibiteur nucléosidique de translocation de la transcriptase inverse) en comprimé (chaque semaine ou chaque mois ou en implants ad 12 mois!)
  - Lenacapavir et islatravir en combinaison
  - ...

## Points à retenir

- Le traitement en bithérapie par injectables est efficace et généralement bien toléré, acceptable pour les patients
- Il est disponible au Canada, en injections chaque mois ou chaque 2 mois, mais pas encore remboursé par la RAMQ
- Il offre plusieurs avantages pour certains patients, mais ce n'est pas pour tout le monde
  - **Ce n'est pas** pour ceux qui ne sont pas assidus
- Il faut réviser certains critères/contre-indications/précautions avant de le prescrire
- L'implantation pose des défis surmontables



# Questions

