

BITHÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE LONG-ACTING

(mise à jour avril 2022)



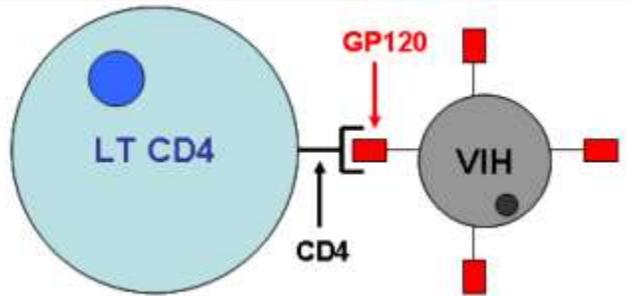
VOCABRIA
cabotegravir suspension for injection

+



REKAMBYS
rilpivirine suspension for injection

Le VIH, c'est quoi ?

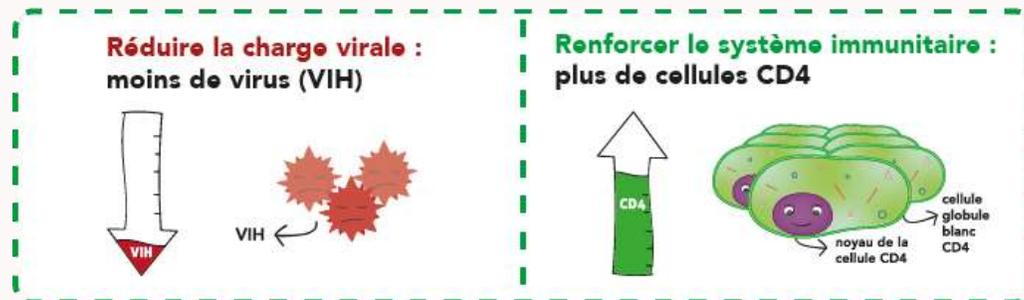


Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) s'attaque **aux cellules du système immunitaire**, en particulier aux **lymphocytes T CD4**. Les lymphocytes CD4 sont des globules blancs qui protègent le corps contre les infections.

L'évolution du VIH se mesure par :

- Charge virale (CV) : **quantité de virus VIH qu'il y a dans le sang** d'une personne séropositive.
- Le taux de **lymphocytes T CD4**

Le but d'un traitement antirétroviral :



L'objectif à terme sous traitement :

- ✓ CV indétectable < 50 copies/ml
- ✓ CD4 > 500/mm³

L'infection par le VIH – notions importantes

1- Schémas recommandés*:

- Trithérapie : association INTI + 3^{ème} agent parmi INI / INNTI / IP *
- Bithérapie : association INI + INNTI (en switch uniquement) ou INI + INTI (dolutegravir + lamivudine chez le patient naïf possible)

2- Effets indésirables liés au traitement : en nette amélioration depuis plusieurs années, profil de tolérance très satisfaisant des antirétroviraux.

3 - Aujourd'hui, avec un **observance parfaite**, une fois que la CV est indétectable et que $CD4 > 500/mm^3$, le VIH = maladie chronique, espérance de vie similaire à celle de la population générale

* INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

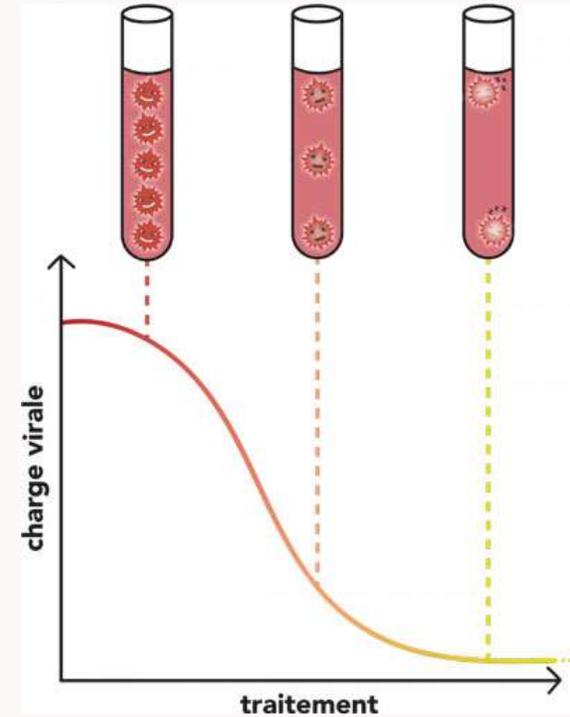
INI : Inhibiteur de l'Intégrase

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP: Inhibiteur de la Protéase

3- Indétectable + intransmissible (I = I)

- Avoir une charge virale indétectable permet non seulement de vivre mieux et plus longtemps mais aussi d'empêcher la transmission du VIH lors de relations sexuelles (même sans préservatif).
- **Attention**, cela ne veut pas dire qu'il n'y a plus de virus dans le corps et que la personne est guérie. Le **virus est toujours présent mais en très faible quantité**.

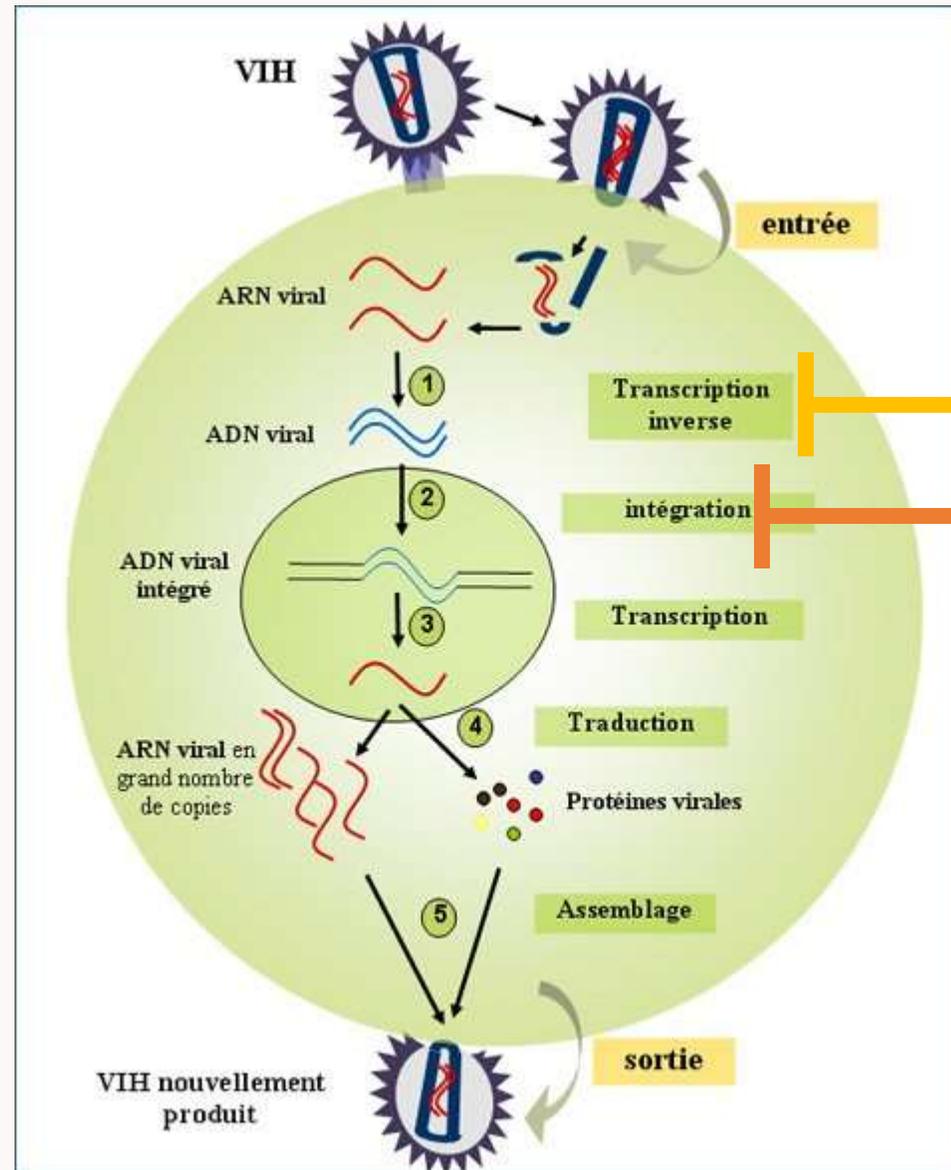


Contraintes de la prise orale

- Peur de la stigmatisation lié au VIH et à la prise per os devant un tiers
- Anxiété liée à l'observance stricte et le rappel constant de l'infection par la prise quotidienne

↳ Amélioration de la qualité de vie avec la forme long-acting

Le cycle du VIH

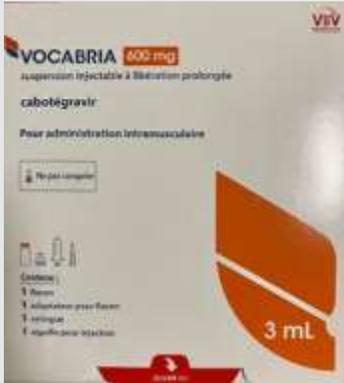


REKAMBYS®, Rilpivirine

VOCABRIA®, Cabotégravir

Présentation des deux spécialités

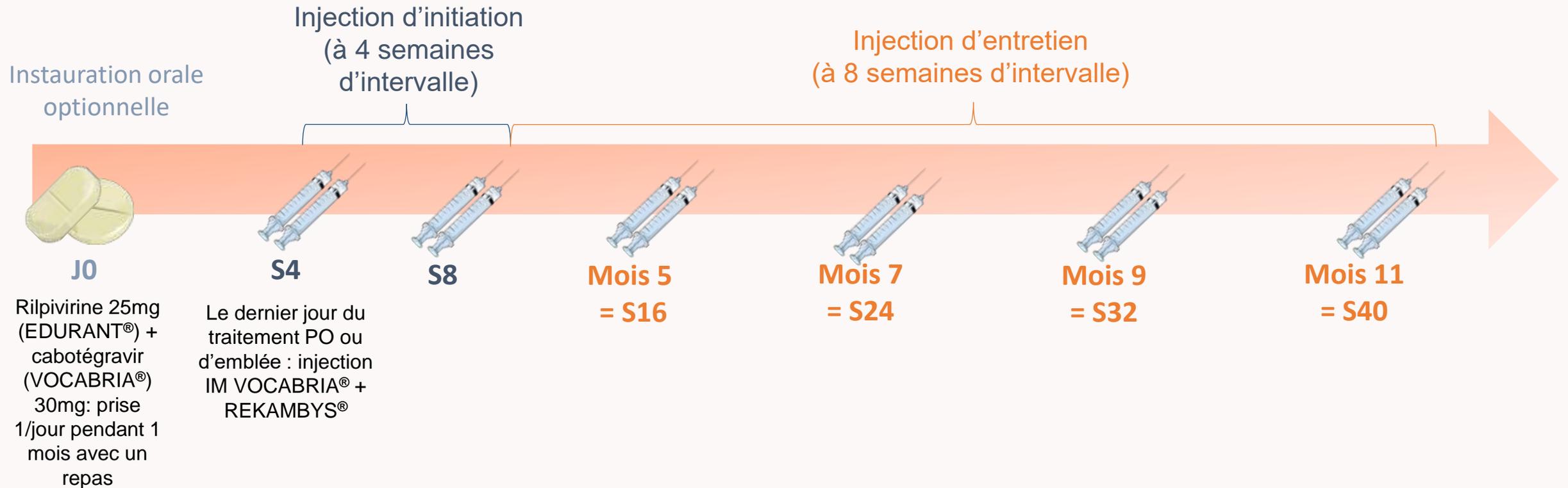


<i>Nom commercial, DCI</i>	VOCABRIA® , cabotégravir	REKAMBYS® , rilpivirine
<i>Classe</i>	Inhibiteur de l'intégrase (INI)	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)
<i>Présentation</i>	Suspension injectable à libération prolongée, 3 mL par seringue, flacon verre	
<i>Quantité par seringue</i>	600 mg	900 mg
<i>Concentration</i>	200 mg/ml	300 mg/ml
<i>Couleur</i>	blanche à rose pâle	blanche à blanc cassé
<i>Contenu de la boîte</i>	Kit complet pour injection : flacon + 1 seringue + 1 adaptateur pour flacon + 1 aiguille 23G 0,65 mm, 38 mm (taille conforme pour IMC < 30 kg/m²)	
<i>Conservation avant utilisation</i>	Température ambiante Stable 2h maximum dans la seringue.	+2°C et + 8°C , 6h maximum à température ambiante. Sortir 15 min avant administration. Stable 2h maximum dans la seringue.
<i>Aperçu</i>		

Indication : → En switch

- Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (**VIH-1**)
- Adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins six mois, ayant plus de 200 CD4/mm³
- Sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (**INNTI**) et des inhibiteurs d'intégrase (**INI**)
- Prescription hospitalière (initiale et renouvellement annuel), par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH

Schéma d'administration

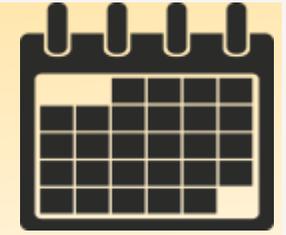


Les trois premières administrations sont faites à l'hôpital.



À partir de la 4^{ème} injection, les administrations peuvent se faire en ville.

Calendrier d'administration



Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

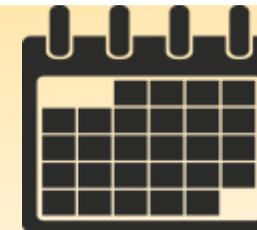
Fenêtre de flexibilité : +/- 7 jours

Jour prévu pour l'injection

Si une injection a lieu dans la « **fenêtre de flexibilité** », les prochaines seront à nouveau au « **jour prévu pour l'injection** ».

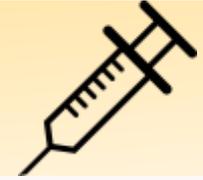
→ Éviter les administrations en fin de mois (29-30-31)

Calendrier d'administration



	Exemple	Vos rendez-vous prévus d'injection	Date d'administration
Traitement voie orale	15/02 au 15/03	X	
4 semaines plus tard	Injection 1	15/03	<i>Le dernier jour du traitement per os soit le</i>
	Injection 2	12/04	
	Injection 3	7/06	
Puis toutes les 8 semaines	Injection 4	2/08	
	Injection 5	27/09	
	Injection 6 etc.	22/11	

Modalités d'administration



- ❑ Sortir le flacon de rilpivirine (REKAMBYS®) du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection
- ❑ Agiter les flacons vigoureusement pendant 10 secondes
- ❑ Retourner-les et vérifier la remise en suspension, l'aspect doit être homogène. Si ce n'est pas le cas, agiter à nouveau. Il est normal de voir des petites bulles d'air
 - *VOCABRIA® : couleur blanche à rose pâle*
 - *REKAMBYS® : blanche à blanc cassé*
- ❑ **Kit complet pour administration** mais si $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$: prendre une aiguille de 5 mm (non comprise dans la boîte)
- ❑ Ne pas mélanger les produits dans la seringue. Ne pas associer avec un solvant ou un autre médicament (ne pas associer de lidocaïne injectable)
- ❑ **Administration intra-musculaire en deux sites d'injection distincts** dans le muscle fessier (site ventroglutéal ++ ou dorso glutéal). L'ordre des injections est sans importance
- ❑ Une fois la suspension prélevée dans la seringue, l'injection doit être administrée dès que possible, mais elle peut être conservée dans la seringue pendant un maximum de 2 heures
- ❑ Surveillance de 15 minutes après l'injection

Effets indésirables



- Douleurs au moment de l'injection
 - Sortir le REKAMBYS® du réfrigérateur suffisamment de temps à l'avance
- Réactions au site d'injection (hématomes, nodules ou douleurs pouvant persister 2-3 jours)
 - Ne pas masser la zone d'injection
 - pas d'activité physique intense mais rester actif
 - Paracétamol possible

/!\ En cas d'apparition de **signes d'hypersensibilité** (éruption cutanée sévère ou accompagnée de fièvre, altération de l'état général, fatigue, phlyctènes), arrêter immédiatement le traitement

ATTENTION

- **Observance parfaite** indispensable pour éviter l'émergence de résistances (cause longue demi-vie)
- **Facteurs associés au risque d'échec virologique :**
 - ❑ Mutations de résistance archivées à la rilpivirine
 - ❑ Concentration résiduelle de la rilpivirine à 4 semaines après l'injection
 - ❑ Sous-type du VIH-1 A6/A1
 - ❑ IMC > 30 kg/m²
- Il n'est pas recommandé d'initier un traitement chez :
 - ❑ Co-infectés VHB/VHC
 - ❑ Femmes susceptibles de procréer
- **Modalités du STP (Suivi Thérapeutique Pharmacologique) :**
 - À la **4^{ème} semaine** après l'initiation du traitement par voie orale, après la dernière dose PO
 - À la **8^{ème} semaine**, soit 4 semaines après la 1^{er} injection IM, avant la nouvelle administration
 - STP recommandé si présence de facteurs associés au risque d'échec virologique, en cas de découverte de grossesse, d'interaction médicamenteuse, échec virologique
 - Dosage à effectuer **en résiduel**

Exemple de modèles d'ordonnances

1^{er} ordonnance : mise en place du traitement long-acting avec instauration orale

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Date :

Premier mois :

- Cabotégravir 30 mg, cp
1cp/jour pendant 28 jours
- Rilpivirine 25 mg, cp
1cp/jour pendant le repas pendant 28 jours

Puis à débiter le même jour que les 2 derniers comprimés :

- VOCABRIA 600 mg (3mL), cabotégravir, suspension injectable à libération prolongée IM,
1 fois à renouveler après 1 mois, puis tous les 2 mois
- REKAMBYS 900 mg (3mL), rilpivirine, suspension injectable à libération prolongée IM,
1 fois à renouveler après 1 mois, puis tous les 2 mois

Si IMC > 30 kg/m², délivrer 2 aiguilles de 21G x 2 pouce pour chaque injection

QSP mois

Signature

2^{ème} ordonnance « stock d'urgence » à délivrer lors de la 1^{er} dispensation

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Date :

A délivrer en systématique pour stock d'urgence à domicile :

- Cabotégravir 30 mg, cp ; 1 boîte (1cp/jour pendant 28 jours)
- Rilpivirine 25 mg, cp ; 1 boîte (1cp/jour pendant le repas pendant 28 jours)

} A débiter si les injections IM ne peuvent pas être réalisées dans les 7 jours qui suivent la date prévue et à poursuivre jusqu'à la reprise des injections inclus

Signature

Les points de vigilance

- Calendrier d'injection
- Fenêtre de flexibilité
 - Le décalage des RDV de consultation pour permettre aux patients de « rattraper » leurs injections doit être possible facilement (communiquer avec secrétaires ++)
- Toujours dispenser à la mise en route des injections LA 1 mois de traitement per os pour assurer le relais si injection manquée depuis + de 7 jours
- Liaison ville-hôpital à partir de la 4^{ème} injection : **carnet de liaison**
- Observance : suivre les dispensations/administration

Documents de bon usage

Fiche professionnel de santé

BITHERAPIE LONG-ACTING : VOCABRIA® ET REKAMBYs®



REKAMBYs® 900mg (rilpivirine), suspension injectable à libération prolongée (blanche à blanc cassé), 3 ml (300 mg/ml), flacon verre, + 1 seringue + 1 adaptateur + 1 aiguille (23G 0,65 mm, 38 mm) - (Viiiv healthcare) 380,36 €
À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Stable max 6 h à température ambiante.

VOCABRIA® 600 mg (cabotégravir), suspension injectable à libération prolongée (blanche à rose pâle), 3 ml (200 mg/ml), flacon verre + 1 seringue + 1 adaptateur + 1 aiguille (23G 0,65 mm, 38 mm) - (Viiiv healthcare) 900,79 € TTC

EDURANT® 25 mg (rilpivirine) comprimé, (Janssen) 228,23 € (FI/30), température ambiante
VOCABRIA 30 mg (cabotégravir) comprimé (Viiiv healthcare) 462,98 € (FI/30), température ambiante

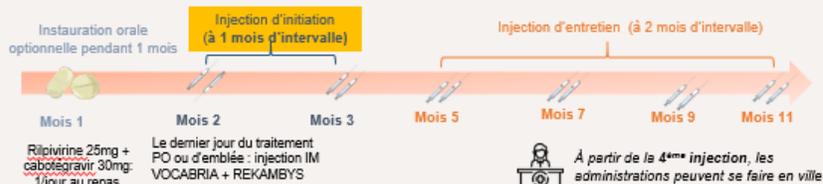
INDICATIONS DE LA BITHERAPIE LONG ACTING

- Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)
- Adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins six mois, ayant plus de 200 CD4/mm³.
- Sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).
- ⇒ test génotypique sur ADN proviral est à réaliser avant l'instauration du traitement.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION ET D'ADMINISTRATION

- Soumis à prescription hospitalière, par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH.
- Pas d'adaptation posologique chez sujet âgé, IR légère à sévère, IH légère à modérée.
- Les 3 premières administrations sont faites à l'hôpital.
- Sortir le flacon de REKAMBYs® du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection. Agiter les flacons vigoureusement pendant 10 minutes. Retourner les et vérifier leurs remises en suspension, l'aspect doit être homogène, sinon agiter à nouveau. Il est normal de voir des petites bulles d'air.
- Administration **intra-musculaire** par un professionnel de santé en deux sites d'injection distincts dans le muscle fessier lors de la même visite (site ventroglutéal++ ou dorso glutéal). L'ordre des injections est sans importance
- Si IMC > 30kg/m² : prendre une aiguille de 5 cm (non comprise dans la boîte).
- Surveillance de 15 minutes après l'injection.

SCHÉMA D'ADMINISTRATION



CALENDRIER D'ADMINISTRATION FLEXIBLE

	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Jour prévu pour l'injection

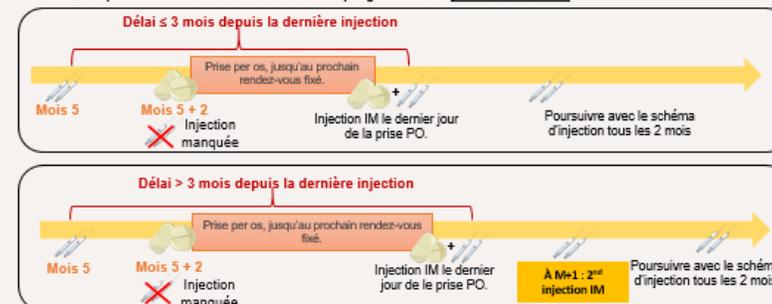
Fenêtre de flexibilité

- Si une injection a lieu dans la « fenêtre de flexibilité », les prochaines seront à nouveau au « jour prévu pour l'injection ».
- Éviter de prescrire les injections les jours 29, 30, 31 du mois

AJUSTEMENT DU CALENDRIER D'ADMINISTRATION

- Si un patient ne peut se rendre à une visite programmée dans la fenêtre de flexibilité
 - Un traitement par voie orale (un comprimé de cabotégravir 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25mg), une fois par jour doit être mis en place. Si le traitement par voie orale dure plus de deux mois, un autre traitement oral est recommandé.
 - Réévaluation clinique pour s'assurer que la reprise du traitement est appropriée + dosage des ARV (cf.STP)

✦ En cas d'impossibilité de se rendre à une visite programmée en phase d'entretien :



✦ Si le patient rate sa 2^{ème} injection (phase d'initiation), mêmes schémas avec un délai de 2 mois et non pas de 3 mois.

EFFETS INDÉSIRABLES

- Liés au cabotégravir : prise de poids, dépression, anxiété, troubles du sommeil (insomnie, rêves anormaux), troubles digestifs, éruption cutanée
- Réactions au site d'injection (hématomes ou douleurs pouvant persister 2 à 3 jours) : très fréquents
- Céphalées, vertiges, fatigue
- Fièvre
 - ⇒ Sensibiliser le patient sur l'importance de rester actif, d'éviter de pratiquer une activité physique intense, ne pas masser la zone d'injection.
 - ⇒ Prise de paracétamol possible, éviter les AINS.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (IM)

- ✓ cabotégravir métabolisé par l'UGT1A
- ✓ rilpivirine métabolisé par le CYP3A4
- cf. <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Inducteurs forts du CYP450 contre-indiqués (risque de ↓ de sous-dosage ARV) : dexaméthasone, sauf dose unique, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbazépine, rifabutine, rifampicine, rifapentine, millepertuis
- Inhibiteurs enzymatiques CYP450 non recommandés (risque surdosage rilpivirine) : érythromycine, clarithromycine, Privilégier l'azithromycine
- Prudence avec médicaments présentant un risque connu de torsade de pointe (cause rilpivirine)
- Avec la rilpivirine orale : IPP contre indiqués, antiacides à administrer au moins 2 h avant ou 4 h après la rilpivirine, avec les antagonistes des récepteurs H2 : seuls ceux pouvant être administrés en une prise par jour sont possibles et seulement s'ils sont pris soit au moins 12h avant soit au moins 4 h après la rilpivirine.

MISE EN GARDE & PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Observance parfaite indispensable pour éviter l'émergence de résistances (cause longue demi vie)
- Facteurs associés au risque d'échec virologique :
 - Mutations de résistance archivée à la rilpivirine
 - Concentration résiduelle de la rilpivirine à 4 semaines après l'injection
 - Sous type du VIH-1 A6/A1
 - IMC > 30kg/m²
- Il n'est pas recommandé d'initier un traitement chez
 - Co-infection VHB/VHC
 - Femme susceptible de procréer
- En cas d'apparition de signes d'hypersensibilité (éruption cutanée sévère, ou accompagnée de fièvre, AEG, fatigue, phlyctènes), arrêter immédiatement le traitement
- Modalités du STP (suivi thérapeutique pharmacologique) :
 - À la 4^{ème} semaine après initiation du traitement par voie orale, après la dernière dose PO
 - À la 8^{ème} semaine, soit 4 semaines après la 1^{ère} injection IM (avant la nouvelle administration)
 - STP recommandé si présence de facteurs associés au risque d'échec virologique, en cas de découverte de grossesse, d'interaction médicamenteuse, échec virologique.
 - Dosage à effectuer en résiduel

MODALITÉS DE DISPENSATION

- Double circuit ville/hôpital
- S'assurer que le patient a toujours un traitement par voie orale en cas d'injection loupée.

Documents de bon usage

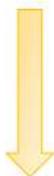
Carnet de suivi patient

POUR VOUS ACCOMPAGNER, LES COORDONNÉES UTILES :



CHRU Nancy
Maladies Infectieuses et Tropicales
Bâtiment Philippe Canton
Téléphone : 03-83-15-38-90

CHRU Nancy
Pharmacie, rétrocession
Bâtiment principal RDC
Téléphone : 03-83-15-44-65



Si vous souhaitez réaliser vos injections en ville. Choisissez une pharmacie qui suivra les délivrances et le bon déroulement de votre traitement.



Votre **pharmacie de ville** :
Nom :
Adresse :
Téléphone :

L'**infirmièr(e)** en charge de vos injections
Nom :
Adresse :
Téléphone :

Votre **médecin traitant** :
Nom :
Adresse :
Téléphone :



CARNET DE SUIVI DE VOTRE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL LONG-ACTING

NOM :
Prénom :
Date de naissance :



VOCABRIA +
cabotegravir suspension for injection

REKAMBYS
rilpivirine suspension for injection



- Durée des séances : 20-30 minutes
- Objectifs pédagogiques :

	Objectifs pédagogiques	Outils
1^{ère} séance : lors de la mise en route du traitement per os Vocabria® + Edurant®	<ul style="list-style-type: none">- Expliquer les principes du traitement : switch, vérifier la tolérance avant les injections IM- Connaître l'importance de l'observance- Savoir éviter et gérer les oublis- Connaître les modalités de dispensation	<ul style="list-style-type: none">- Cartes situations : oubli, vomissement- Carnet patient
2^{ème} séance : lors de la 1^{ère} injection LA	<ul style="list-style-type: none">- Expliquer le schéma d'injection- Expliquer l'importance du respect du schéma d'injection et la fenêtre de flexibilité- Connaître la conduite à tenir en cas d'omission d'injection- Connaître les modalités de dispensation- Savoir identifier les professionnels impliqués dans la prise en charge du traitement et de la maladie	<ul style="list-style-type: none">- Carnet patient- Carte pédagogique « frise chronologique du traitement »
3^{ème} séance : lors de la 2^{ème} injection LA	<ul style="list-style-type: none">- Organiser le relais avec la ville- Savoir identifier les professionnels impliqués dans la prise en charge du traitement et de la maladie- Connaître la conduite à tenir en cas d'omission d'injection- Connaître les modalités de dispensation	<ul style="list-style-type: none">- Cartes situations et de barrows spécifiques Long acting