

# 'Injectables' met langwerkend cabotegravir en rilpivirine geven langdurige virale suppressie

**Bron:** Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med* 2020;382(12):1112-23.

**Auteur:** dr. F.N. Lauw, internist-infectioloog, Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(4):164-5)

## ACHTERGROND

Met de hedendaagse combinatietherapie van orale antiretrovirale middelen (cART) kan langdurige virale suppressie worden bereikt. De huidige eerstelijns therapie bestaat uit orale behandeling en vereist dagelijkse inname, waarbij het risico bestaat op verminderde therapietrouw, met virale doorbraak tot gevolg. Langwerkende preparaten die door middel van een injectie kunnen worden toegediend (langwerkende 'injectables'), kunnen derhalve in een behoefte voorzien.<sup>1,2</sup>

Eerder zijn al studies gedaan met injecties met de combinatie van de integraseremmer cabotegravir en de 'non-nucleoside reverse'-transcriptaseremmer rilpivirine, waarmee met maandelijks injecties adequate plasmaspiegels werden bereikt.<sup>3</sup> De LATTE-2-studie toonde aan dat er geen verschil was in het percentage virale suppressie tussen patiënten die waren overgegaan op een langwerkende injectie met cabotegravir/rilpivirine en patiënten die een orale behandeling continueerden.<sup>4</sup> Patiënten die op injecties met langwerkende middelen waren overgegaan, rapporteerden over het algemeen een grote tevredenheid over de behandeling.<sup>5</sup>

## METHODE, RESULTATEN EN CONCLUSIES

In het artikel van Swindells et al. worden de resultaten beschreven na 48 weken van de ATLAS-studie.<sup>6</sup> In deze gerandomiseerde, multicenter, parallelgroep, 'open label'-trial werd onderzocht of een switch naar langwerkende 'injectables' met cabotegravir en rilpivirine non-inferieur was ten opzichte van het continueren van orale behandeling. Bij inclusie moesten deelnemers ononderbroken hiv-medicatie hebben gebruikt zonder virologisch falen in het verleden,

en minimaal 6 maanden dezelfde medicatie gebruiken. De deelnemers (totaal 616) werden gerandomiseerd in een groep die het actuele orale regime continueerde (n=308) en in een groep die switchte naar een maandelijks injectie met de langwerkende 'injectables' cabotegravir/rilpivirine (na een orale 'lead-in' van 4 weken, n=308). De primaire uitkomstmaat was het percentage deelnemers met een hiv-'viral load' van 50 kopieën/ml of meer op week 48. De voornaamste secundaire uitkomstmaat was het percentage deelnemers met een hiv-'viral load' van minder dan 50 kopieën/ml. Tevredenheid over de behandeling werd op 3 tijdstippen met een standaard vragenlijst ('HIV treatment satisfaction questionnaire') geïnventariseerd.

Uiteindelijk voltooide 93% van de deelnemers de gehele studieperiode; 26 deelnemers vielen uit in de 'injectables'-groep en 18 in de groep met orale behandeling. De belangrijkste reden voor uitval was bijwerkingen van de medicatie. Op week 48 werd bij 5 deelnemers (1,6%) in de 'injectables'-groep een hiv-'viral load' van 50 kopieën/ml of meer gevonden en bij 3 deelnemers (1,0%) in de groep met orale behandeling. Hieruit bleek dat de 'injectables' non-inferieur waren ten aanzien van de primaire uitkomstmaat. Ook wat betreft de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (hiv-'viral load' van minder dan 50 kopieën/ml) waren de 'injectables' non-inferieur ten opzichte van orale medicatie. In de 'injectables'-groep werd bij 3 deelnemers virologisch falen vastgesteld: bij alle 3 werden aan rilpivirine geassocieerde RT-mutaties aangetoond (bij 2 deelnemers waren deze al bij 'baseline' aanwezig). Geen van deze deelnemers had een injectie gemist of te laat gekregen; de plasmaspiegels vielen in het lage bereik. Tijdens de orale 'lead-in'-periode van 4 weken werden weinig bijwerkingen gerapporteerd. Gedurende de studieperiode werden door meer deelnemers in de 'injecta-

**Trefwoorden:** behandeling, cabotegravir, hiv, 'injectable', orale behandeling, rilpivirine.

**Keywords:** cabotegravir, HIV, injectable, oral treatment, rilpivirine, treatment.

ONTVANGEN 2 JULI 2020, GEACCEPTTEERD 3 JULI 2020.

bles'-groep bijwerkingen gemeld (95% versus 71%), waarbij klachten op de plaats van de injectie het meest werden gemeld. De groep die op de 'injectables' overging, gaf aan dit regime te prefereren boven dagelijkse orale behandeling.

## COMMENTAAR

De resultaten van de ATLAS-studie tonen non-inferioriteit aan van maandelijkse 'injectables' ten opzichte van dagelijkse orale behandeling, met daarbij een goede tolerantie door de deelnemers aan de studie. De FLAIR-trial toont vergelijkbare resultaten.<sup>7</sup> Wel spelen er nog vragen omtrent resistentievorming, zoals bij 3 studiedeelnemers werd geconstateerd. De rol van medicatiespiegels hierbij is nog niet duidelijk. Farmacologisch gezien zijn er nog meer vragen: kunnen de 'injectables' mogelijk ook om de 2 maanden worden gegeven? Hoe moet de behandeling verlopen als patiënten in bepaalde perioden willen switchen tussen 'injectables' en de inname van tabletten? Belangrijk om te vermelden is dat alle deelnemers aan de studies met 'injectables' ofwel 'treatment naive' waren, ofwel er geen sprake mocht zijn geweest van virologisch falen. Wanneer de 'injectables' kunnen worden ingezet, moet ook nog een aantal praktische zaken zijn opgelost. Wie gaat de injecties toedienen: wordt dat gedaan binnen of het buiten het hiv-behandelcentrum? Hoe wordt gegarandeerd dat de injecties op tijd plaatsvinden? En zullen patiënten op de lange termijn de lokale bijwerkingen van de injecties tolereren? De verwachting is in ieder geval dat 'injectables' voor een bepaalde groep hiv-patiënten een goed alternatief kunnen zijn voor de dagelijks inname van tabletten.

## REFERENTIES

1. Williams J, Sayles HR, Meza JL, et al. Long-acting parenteral nanoformulated antiretroviral therapy: interest and attitudes of HIV-infected patients. *Nanomedicine (Lond)* 2013;8:1807-13.
2. Flexner C, Thomas DL, Swindells S. Creating demand for long-acting formulations for the treatment and prevention of HIV, tuberculosis, and viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS* 2019;14:13-20.
3. Spreen WR, Margolis DA, Pottage JC Jr. Long-acting injectable antiretrovirals for HIV treatment and prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2013;8:565-71.
4. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, et al. 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. *Lancet* 2017;390:1499-510.
5. Kerrigan D, Mantsios A, Gorgolas M, et al. Experiences with long acting injectable ART: a qualitative study among PLHIV participating in a phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain. *PLoS One* 2018;13:e0190487.
6. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med* 2020;382:1112-23.
7. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2020;382:1124-35.