

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**AVIS**  
**21 AVRIL 2021**

*rilpivirine*  
**REKAMBYS 900 mg, suspension injectable à libération prolongée**  
**Première évaluation**

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec le cabotégravir, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, 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).

Avis défavorable au remboursement dans les autres populations.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs ou 2 agents sont recommandées en première ligne. Elles comprennent 2 INTI + un troisième agent (1 inhibiteur de protéase (IP), 1 INNTI ou 1 INI) ou 1 inhibiteur nucléosidique/tidique de la transcriptase inverse (INTI) + 1 INI (association fixe dolutégravir/lamivudine).

Une fois obtenu le succès virologique (CV < 50 copies/mL), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique.

### **Place du médicament**

Lorsqu'une stratégie de switch (stratégie d'optimisation thérapeutique) est envisagée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL), considérant la population incluse et les résultats des études (FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M) démontrant **la non-infériorité du passage d'une trithérapie conventionnelle à la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine**, la Commission considère que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) est une option thérapeutique uniquement chez les adultes sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.

En l'état actuel des données montrant une fréquence d'échecs virologiques et de résistances plus élevée avec le schéma d'administration bimestrielle par rapport à une administration mensuelle en particulier en cas de résistance à la rilpivirine, la Commission recommande d'éliminer tout risque de persistance de mutation archivée conférant une résistance, au besoin par un test génotypique sur ADN proviral avant l'instauration du traitement.

La décision d'introduire cette bithérapie injectable à libération prolongée doit être prise par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH. Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance basse notamment par rapport à la rilpivirine, mais également de la très longue demi-vie des deux produits qui est source de préoccupation particulière. En effet, les concentrations plasmatiques de cabotégravir et de rilpivirine à libération prolongée diminuent lentement jusqu'à environ un an, pouvant conduire à des concentrations sériques infra-thérapeutiques et par conséquent à l'apparition de mutations en cas de doses manquées ou d'arrêt des injections. Aussi, le risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance aux deux classes des médicaments de l'association (INI et INNTI) en cas d'interruption du traitement sans régime suppressif mis en place rapidement ne peut être écarté. Des mises en gardes particulières ont été intégrées dans le RCP concernant la nécessité d'une sélection adéquate des patients et sur le risque de résistance en cas de retard dans l'introduction d'un traitement totalement suppressif après l'arrêt du traitement.

L'information des patients sur l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et de réduire le risque potentiel de développement de résistance est donc primordiale.

Cette nouvelle stratégie dont la visée est la simplification thérapeutique, en permettant de s'affranchir d'une prise orale quotidienne, pourrait avoir un intérêt chez les patients demandeurs d'un traitement d'action prolongée et observants pour qui le traitement oral quotidien représente une altération de la qualité de vie du fait d'une charge psychologique et émotionnelle, comme souligné par les associations de patients. Il pourrait aussi être utile chez des patients qui sont dans l'incapacité de recevoir un traitement par voie orale tels que ceux ayant des troubles de la déglutition. Néanmoins, ces avantages doivent être mis en regard des contraintes liées à son administration par voie IM, qui pourraient en pratique représenter un frein pour certains patients et dont l'impact sur le maintien d'une bonne observance au long cours est à ce jour source d'incertitudes : désagréments liés aux 2 injections IM lors de chaque administration (réactions au site d'injection très fréquentes au cours des études cliniques), nécessité de l'intervention d'un professionnel de santé pour la réalisation des injections, et venue à l'hôpital tous les mois ou tous les 2 mois contre tous les 6 à 12 mois actuellement si un circuit ville-hôpital ne peut être mis en place.

Aussi, compte tenu du risque potentiel de résistance, cette stratégie semble peu adaptée aux patients à risque d'inobservance, population non évaluée au cours des études cliniques.

La prudence est par ailleurs recommandée en présence de résistance archivée à la rilpivirine, d'un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou d'un sous-type du VIH-1 A6/A1, facteurs associés au risque d'échec virologique dans les études. Par ailleurs, la concentration résiduelle de la rilpivirine à 4 semaines après l'injection d'instauration a été associée au risque d'échec, aussi la réalisation d'une surveillance pharmacologique des 2 molécules est à discuter surtout chez les patients obèses.

## ► Recommandations particulières

Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, qui ne peut être écarté pour les autres médicaments de la classe des inhibiteurs de l'intégrase à laquelle appartient le cabotégravir, la Commission ne recommande pas la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription de cette bithérapie injectable est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural (augmentation de 0,2% par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du cabotégravir.

Par ailleurs, les prescripteurs doivent être informés des similitudes sur le profil de tolérance entre le dolutégravir et le cabotégravir en raison de leur analogie structurale.

La Commission souhaite également la mise à disposition des dosages adaptés à une administration mensuelle, VOCABRIA 400 mg (cabotégravir) et REKAMBYS 600 mg (rilpivirine) suspensions injectables à libération prolongée.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>REKAMBYS (rilpivirine), en association avec le cabotégravir injectable, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, 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).</p> <p><b>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement pour le schéma d'administration tous les 2 mois, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</b></p>
SMR	<p>Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REKAMBYS 900 mg (rilpivirine), en association avec le cabotégravir injectable, est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>IMPORTANT</b> uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale &lt;50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, 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) ;</li> <li>- <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.</li> </ul>
ASMR	<p><b><u>Adultes virologiquement contrôlés (charge virale &lt;50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.</u></b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la non-infériorité démontrée du passage d'une trithérapie conventionnelle (trithérapie orale) à la bithérapie injectable mensuelle à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez des patients adultes virologiquement contrôlés et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes d'échecs virologiques et de réponse immunovirologique à 48 semaines,</li> <li>- de la non-infériorité démontrée du schéma d'administration bimestrielle versus le schéma d'administration mensuelle dans cette population, mais avec un risque d'échec virologique et de résistance plus élevé avec le schéma bimestriel qu'avec le schéma mensuel,</li> <li>- d'une longue demi-vie des produits permettant un espacement des prises,</li> <li>- d'un profil de tolérance relativement favorable, bien que marqué par une fréquence élevée de réactions au site d'injection,</li> <li>- de la barrière génétique relativement faible notamment par rapport à la rilpivirine avec un risque d'émergence de résistances (&gt;50%) aux médicaments de l'association en cas d'échec virologique et de résistance croisée aux 2 classes thérapeutiques (INI et INNTI),</li> <li>- de l'absence d'impact démontré de cette stratégie d'allègement en termes d'amélioration de la morbi-mortalité, de la qualité de vie et de l'observance par rapport à la poursuite d'une trithérapie ou bithérapie orales conventionnelles,</li> <li>- de l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'intérêt de cette bithérapie chez les patients ayant des difficultés d'observance qui en théorie pourrait bénéficier de cette stratégie,</li> </ul> <p><b>la Commission considère que la bithérapie injectable en association libre cabotégravir + rilpivirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés, par rapport aux alternatives disponibles (trithérapies et bithérapies par voie orales).</b></p> <p><b><u>Autres populations</u></b> Sans objet</p>
ISP	<p><b>REKAMBYS (rilpivirine), en association avec le cabotégravir injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b></p>

Lorsqu'une stratégie de switch (stratégie d'optimisation thérapeutique) est envisagée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL), considérant la population incluse et les résultats des études (FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M) démontrant la non-infériorité du passage d'une trithérapie conventionnelle à la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine, la Commission considère que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) est une option thérapeutique uniquement chez les adultes sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.

**En l'état actuel des données montrant une fréquence d'échecs virologiques et de résistances plus élevée avec le schéma d'administration bimestrielle par rapport à une administration mensuelle en particulier en cas de résistance à la rilpivirine, la Commission recommande d'éliminer tout risque de persistance de mutation archivée conférant une résistance, au besoin par un test génotypique sur ADN proviral avant l'instauration du traitement.**

La décision d'introduire cette bithérapie injectable à libération prolongée doit être prise par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH. Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance basse notamment par rapport à la rilpivirine, mais également de la très longue demi-vie des deux produits qui est source de préoccupation particulière. En effet, les concentrations plasmatiques de cabotégravir et de rilpivirine à libération prolongée diminuent lentement jusqu'à environ un an, pouvant conduire à des concentrations sériques infra-thérapeutiques et par conséquent à l'apparition de mutations en cas de doses manquées ou d'arrêt des injections. Aussi, le risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance aux deux classes des médicaments de l'association (INI et INNTI) en cas d'interruption du traitement sans régime suppressif mis en place rapidement ne peut être écarté. Des mises en gardes particulières ont été intégrées dans le RCP concernant la nécessité d'une sélection adéquate des patients et sur le risque de résistance en cas de retard dans l'introduction d'un traitement totalement suppressif après l'arrêt du traitement.

L'information des patients sur l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et de réduire le risque potentiel de développement de résistance est donc primordiale.

Cette nouvelle stratégie dont la visée est la simplification thérapeutique, en permettant de s'affranchir d'une prise orale quotidienne, pourrait avoir un intérêt chez les patients demandeurs d'un traitement d'action prolongée et observants pour qui le traitement oral quotidien représente une altération de la qualité de vie du fait d'une charge psychologique et émotionnelle, comme souligné par les associations de patients. Il pourrait aussi être utile chez des patients qui sont dans l'incapacité de recevoir un traitement par voie orale tels que ceux ayant des troubles de la déglutition. Néanmoins, ces avantages doivent être mis en regard des contraintes liées à son administration par voie IM, qui pourraient en pratique représenter un frein pour certains patients et dont l'impact sur le maintien d'une bonne observance au long cours est à ce jour source d'incertitudes : désagréments liés aux 2 injections IM lors de chaque administration (réactions au site d'injection très fréquentes au cours des études cliniques), nécessité de l'intervention d'un professionnel de santé pour la réalisation des injections, et venue à l'hôpital tous les mois ou tous les 2 mois contre tous les 6 à 12 mois actuellement si un circuit ville-hôpital ne peut être mis en place.

Aussi, compte tenu du risque potentiel de résistance, cette stratégie semble peu adaptée aux patients à risque d'inobservance, population non évaluée au cours des études cliniques.

	<p>La prudence est par ailleurs recommandée en présence de résistance archivée à la rilpivirine, d'un IMC <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> ou d'un sous-type du VIH-1 A6/A1, facteurs associés au risque d'échec virologique dans les études. Par ailleurs la concentration résiduelle de la rilpivirine à 4 semaines après l'injection d'instauration a été associée au risque d'échec, aussi la réalisation d'une surveillance pharmacologique des 2 molécules est à discuter surtout chez les patients obèses.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible de la bithérapie injectable cabotégravir + rilpivirine ne peut être estimée avec précision, mais sera largement inférieure à l'estimation de 112 650 adultes traités par ARV et virologiquement contrôlés, compte tenu du pourcentage plus restreint de patients éligibles à ce traitement (adultes virologiquement contrôlés sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI). De plus, le désagrément des 2 injections intramusculaires tous les mois pourrait représenter un frein pour certains patients.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>► <b>Conditionnements</b></p> <p>Les conditionnements de la forme injectable du cabotégravir (600 mg) et de la rilpivirine (900 mg) concernés par la demande d'inscription sont adaptés pour les injections d'instauration et pour les injections d'entretien selon le schéma posologique bimestriel, mais pas pour le schéma mensuel également proposé au remboursement (cabotégravir 400 mg + rilpivirine 600 mg). Ces flacons de 3 mL excèdent largement les besoins pour une injection à la posologie d'entretien selon le schéma mensuel (2 mL), ce qui induirait une perte de produit et nécessite une manipulation non prévue dans la notice d'utilisation qui pourrait engendrer des erreurs. Pour ces raisons, la Commission souhaite également la mise à disposition des dosages adaptés à une administration mensuelle, VOCABRIA 400 mg (cabotégravir) et REKAMBYS 600 mg (rilpivirine) suspensions injectables à libération prolongée.</p> <p>► <b>Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, qui ne peut être écarté pour les autres médicaments de la classe des inhibiteurs de l'intégrase à laquelle appartient le cabotégravir, <b>la Commission ne recommande pas la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez les femmes en âge de procréer. Lorsque la prescription de cette bithérapie injectable est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural (augmentation de 0,2% par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace.</b> Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du cabotégravir.</p> <p>Par ailleurs, les prescripteurs doivent être informés des similitudes sur le profil de tolérance entre le dolutégravir et le cabotégravir en raison de leur analogie structurale.</p> <p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats à 96 semaines de l'étude ATLAS-2M dès qu'ils seront disponibles et dans un délai maximum d'1 an, et d'une analyse descriptive détaillée des facteurs de risque d'échec et de résistance à cette bithérapie. Elle souhaite également être destinataire des études observationnelles prévues ou en cours, notamment dans le cadre du PGR (cf. 07.8).</p>

Le laboratoire VIIV HEALTHCARE sollicite l'inscription de l'association libre de VOCABRIA 600 mg (cabotégravir) suspension injectable à libération prolongée et de REKAMBYS 900 mg (rilpivirine) suspension injectable à libération prolongée, ainsi que de VOCABRIA 30 mg (cabotégravir) comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir uniquement pour le schéma posologique d'administration tous les 2 mois. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer chacune des indications dans l'entièreté de l'AMM.

**L'association libre VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine) est la première bithérapie injectable, à libération prolongée**, disposant d'une AMM pour le traitement du VIH-1, uniquement **chez les patients adultes virologiquement contrôlés**. Elle associe :

- un nouvel inhibiteur de l'intégrase (INI), analogue structurel du dolutégravir : le cabotégravir (CAB),
- un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) : la rilpivirine (RPV).

VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine) ont obtenu une AMM (par procédure centralisée) le 17 décembre 2020 uniquement en association dans « le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, 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) ».

VOCABRIA (cabotégravir) sous forme de comprimé pelliculé est plus précisément indiqué, en association avec les comprimés de rilpivirine, dans le traitement de courte durée pour :

- l'instauration du traitement par voie orale afin d'évaluer la tolérance du cabotégravir et de la rilpivirine avant l'administration de cabotégravir injectable à action prolongée et de la rilpivirine injectable à action prolongée.
- la poursuite du traitement par voie orale en cas d'omission de l'administration prévue de cabotégravir injectable et de la rilpivirine injectable. Lorsque le traitement par voie orale dure plus de deux mois, un autre traitement oral est recommandé.

Le schéma posologique de ce traitement comprend donc trois phases :

1. **Une phase d'instauration par voie orale** : d'une durée d'un mois, afin d'évaluer la bonne tolérance, avec la prise concomitante d'un comprimé de cabotégravir 30 mg (VOCABRIA) et d'un comprimé de rilpivirine 25 mg (EDURANT<sup>1</sup>) ;
2. **Une phase d'instauration des injections** : 1<sup>ères</sup> injections (doses de charge), une ou deux administrations à 1 mois d'intervalle selon le schéma d'entretien envisagé ;
3. **Une phase d'entretien** : deux schémas posologiques possibles laissés au choix du prescripteur, soit des injections espacées d'1 mois, soit des injections espacées de 2 mois.

Les injections (une injection de chaque molécule lors de chaque administration) se font par voie intramusculaire (IM) au niveau de chaque muscle fessier et doivent être réalisées lors de la même visite par un professionnel de santé.

A noter qu'il existe un dosage à 600 mg de REKAMBYS (rilpivirine), suspension injectable à libération prolongée, pour lequel le remboursement n'est pas sollicité.

<sup>1</sup> Médicament déjà inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

## 02 INDICATIONS

---

« REKAMBYS (rilpivirine), en association avec le cabotégravir injectable, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, 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) ».

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

**Avant d'initier REKAMBYS, le professionnel de santé doit soigneusement sélectionner les patients qui acceptent le schéma d'injection requis et informer les patients de l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et réduire le risque de rebond virologique et de développement potentiel de résistance associée à l'oubli de doses.**

**Après l'arrêt de REKAMBYS en association avec le cabotégravir injectable, il est essentiel d'instaurer un autre traitement antirétroviral pleinement actif, au plus tard un mois après la dernière injection de REKAMBYS lorsqu'il est administré une fois par mois, ou au plus tard deux mois après la dernière injection de REKAMBYS lorsqu'il est administré tous les 2 mois (voir rubrique 4.4 du RCP).**

L'information produit du cabotégravir injectable doit être consultée afin de connaître les recommandations posologiques.

### Posologie

#### *Instauration par voie orale*

Avant l'initiation de REKAMBYS, rilpivirine et le cabotégravir doivent être pris ensemble sous forme de comprimés par voie orale pendant environ 1 mois (au moins 28 jours) afin d'évaluer la tolérance à la rilpivirine et au cabotégravir (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'administration avec la rilpivirine, le comprimé de cabotégravir doit être pris avec un repas.

#### Administration chaque mois

##### *Injection d'initiation (900 mg correspondant à 3 mL)*

Le dernier jour de l'instauration orale, la dose initiale recommandée de rilpivirine injectable chez les adultes est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg.

##### *Injection d'entretien (600 mg correspondant à 2 mL)*

Après l'injection d'initiation, la dose de rilpivirine recommandée pour les injections d'entretien chez les adultes est d'une injection intramusculaire mensuelle unique de 600 mg. Les patients peuvent recevoir les injections jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date prévue de l'injection mensuelle.



**Tableau 1 : Schéma posologique recommandé pour l'instauration orale et l'administration mensuelle chez les patients adultes**

	<b>INSTAURATION ORALE</b>	<b>INJECTIONS D'INITIATION IM</b>	<b>INJECTIONS D'ENTRETIEN IM</b>
<b>Médicament</b>	<b>Pendant le 1<sup>er</sup> mois (au moins 28 jours)</b>	<b>Au mois 2</b>	<b>Mois 3 et suivants</b>
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg	600 mg une fois par mois
Cabotégravir	30 mg une fois par jour	600 mg	400 mg une fois par mois

Administration tous les 2 mois

*Injections d'initiation à 1 mois d'intervalle (900 mg correspondant à 3 mL)*

Le dernier jour de l'instauration orale, la dose initiale recommandée de rilpivirine injectable chez les adultes est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg (mois 2).

Un mois plus tard (mois 3), une deuxième injection intramusculaire de 900 mg doit être administrée. Les patients peuvent recevoir la seconde injection de 900 mg jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date d'administration prévue.

*Injections d'entretien à 2 mois d'intervalle (900 mg correspondant à 3 mL)*

Après les injections d'initiation, la dose de rilpivirine recommandée pour l'injection d'entretien chez les adultes est d'une injection intramusculaire unique de 900 mg administrée tous les 2 mois à partir du mois 5. Les patients peuvent recevoir des injections jusqu'à 7 jours avant ou 7 jours après la date prévue de l'injection tous les 2 mois.

**Tableau 2 : Schéma posologique recommandé pour l'instauration orale et l'administration une fois tous les 2 mois chez les patients adultes**

	<b>INSTAURATION ORALE</b>	<b>INJECTIONS D'INITIATION</b>	<b>INJECTIONS D'ENTRETIEN</b>
<b>Médicament</b>	<b>Pendant le 1<sup>er</sup> mois (au moins 28 jours)</b>	<b>Au mois 2 et au mois 3</b>	<b>Mois 5 et suivants</b>
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg	900 mg
Cabotégravir	30 mg une fois par jour	600 mg	600 mg

*Recommandations posologiques lors du passage des injections mensuelles aux injections tous les 2 mois*

Les patients passant d'un schéma d'entretien avec des injections mensuelles à un schéma d'entretien avec des injections tous les 2 mois doivent recevoir une injection intramusculaire unique de 900 mg de REKAMBYS un mois après la dernière injection d'entretien de 600 mg de REKAMBYS, puis ensuite 900 mg tous les 2 mois.

*Recommandations posologiques lors du passage d'injections tous les 2 mois à des injections mensuelles*

Les patients passant d'un schéma d'entretien avec des injections tous les 2 mois à un schéma d'entretien avec des injections mensuelles doivent recevoir une injection intramusculaire unique de 600 mg de REKAMBYS deux mois après la dernière injection d'entretien de 900 mg de REKAMBYS, puis ensuite 600 mg tous les mois.

*Oubli de doses*

Les patients qui manquent une visite programmée pour une injection doivent faire l'objet d'une réévaluation clinique afin de s'assurer que la reprise du traitement est appropriée. Voir les Tableaux 3 et 4 pour les recommandations d'administration après une injection oubliée.

**Oubli d'une injection mensuelle (administration par voie orale pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives)**

Si un patient estime qu'il ne pourra pas se présenter à une visite programmée pour une injection dans les 7 jours qui suivent la date prévue, un traitement par voie orale (un comprimé de rilpivirine [25 mg] une fois par jour et un comprimé de cabotégravir [30 mg] une fois par jour) peut être utilisé pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives. La première dose du traitement par voie orale doit être prise 1 mois ( $\pm$  7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS et de cabotégravir. L'administration par injection doit être reprise le dernier jour de l'administration orale conformément aux recommandations du Tableau 3.

S'il faut compenser un écart de plus de deux mois, c.-à-d., en cas de manquement de plus de deux injections mensuelles, un autre traitement par voie orale doit être instauré un mois ( $\pm$  7 jours) après la dernière injection de REKAMBYS.

**Tableau 3 : Recommandations posologiques de REKAMBYS après des injections manquées ou après un traitement par voie orale, chez les patients recevant une injection mensuelle**

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation
$\leq$ 2 mois	Poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 600 mg dès que possible
$\geq$ 2 mois	Réadministrer une dose de 900 mg, puis poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 600 mg.

**Oubli d'une injection tous les 2 mois (administration orale pour remplacer 1 injection tous les 2 mois)**

Si un patient estime qu'il ne pourra pas se présenter à une visite programmée pour une injection dans les 7 jours qui suivent la date prévue, un traitement par voie orale (un comprimé de rilpivirine [25 mg] une fois par jour et un comprimé de cabotégravir [30 mg] une fois par jour) peut être utilisé pour remplacer une visite d'injection « tous les 2 mois ». La première dose du traitement par voie orale doit être prise deux mois ( $\pm$  7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS et de cabotégravir. L'administration par injection doit être reprise le dernier jour de l'administration orale, conformément aux recommandations du Tableau 4.

S'il faut compenser un écart de plus de deux mois, c.-à-d., en cas de manquement de plus d'une injection « tous les 2 mois », un autre traitement par voie orale doit être instauré deux mois ( $\pm$  7 jours) après la dernière injection de REKAMBYS.

**Tableau 4 : Recommandations posologiques de REKAMBYS après des injections manquées ou après un traitement par voie orale chez les patients recevant une injection tous les 2 mois**

Visite d'injection manquée	Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation (toutes les injections sont de 3 mL)
Injection 2 (mois 3)	$\leq$ 2 mois	Reprendre avec une injection de 900 mg dès que possible, puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	$>$ 2 mois	Réadministrer une dose de 900 mg, suivie par une seconde injection d'initiation de 900 mg (3 mL) un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
Injection 3 ou ultérieure (mois 5 et suivants)	$\leq$ 3 mois	Reprendre avec une injection de 900 mg dès que possible, puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	$>$ 3 mois	Réadministrer une dose de 900 mg, suivie par une seconde injection d'initiation de 900 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

**Populations particulières**

**Personnes âgées**

Les informations disponibles sur l'utilisation de REKAMBYS chez les patients âgés de  $>$  65 ans sont limitées. Aucune adaptation posologique de REKAMBYS n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une insuffisance rénale terminale, l'association de REKAMBYS avec un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si les bénéfices sont supérieurs au risque. Les patients présentant une clairance de la créatinine estimée < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> n'ont pas été inclus dans les études de phase 3. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets recevant une dialyse, bien que des différences de pharmacocinétique ne soient pas attendues dans cette population (voir rubrique 5.2 du RCP).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B), mais la prudence est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) ; par conséquent, REKAMBYS n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de REKAMBYS chez les enfants et les adolescents âgés de < 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Pour administration intramusculaire.

Des précautions doivent être prises pour éviter une injection accidentelle dans un vaisseau sanguin.

REKAMBYS doit être administré par un professionnel de santé. Pour les instructions concernant l'administration, voir les « Instructions d'utilisation » de la notice.

REKAMBYS doit toujours être co-administré avec le cabotégravir injectable. Les injections de REKAMBYS et de cabotégravir doivent être administrées au cours de la même visite, sur des sites d'injection distincts dans le muscle fessier. L'ordre des injections est sans importance.

Lors de l'administration de REKAMBYS, le professionnel de santé doit tenir compte de l'indice de masse corporelle (IMC) du patient afin de s'assurer que la longueur de l'aiguille est suffisante pour atteindre le muscle fessier. La boîte contient 1 aiguille d'injection (voir rubrique 6.5 du RCP).

Le flacon doit être tenu fermement et agité vigoureusement pendant 10 secondes. Le flacon doit être retourné et la remise en suspension doit être vérifiée. La suspension doit avoir un aspect homogène. Si elle n'est pas homogène, le flacon doit être agité de nouveau. Il est normal de voir des petites bulles d'air. »

## **04** BESOIN MEDICAL

---

L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.

L'objectif d'un traitement antirétroviral (ARV), quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/mL et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup>.

Six classes de médicaments anti-VIH de mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5.

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection par le VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) à un 3<sup>ème</sup> agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI).

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/mL, quelle que soit la situation d'échec,
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de réplication virale faible (CV < 200 copies/mL), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la réplication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/mL et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL), de modifier rapidement le traitement ARV,
- en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

Les molécules les plus récentes, qu'elles appartiennent à de nouvelles classes ou à des classes préexistantes, jouent un rôle important dans un contexte de résistance multiple.

Chez les patients virologiquement contrôlés :

Lorsqu'une personne sous traitement ARV est en succès virologique (CV < 50 copies/mL), une optimisation thérapeutique peut lui être proposée dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer la toxicité potentielle au long cours d'un médicament, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique. Dans tous les cas, il convient de prendre en compte l'antériorité thérapeutique en termes de résistance et de tolérance avant de changer un traitement quelle qu'en soit la raison, intolérance, simplification ou réduction de l'impact des facteurs de risque.

**Couverture du besoin médical**

**Les traitements actuellement disponibles sont efficaces sur la réplication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance sur le long terme restent préoccupantes. Par ailleurs, la population infectée par le VIH vieillissant, la prévalence des comorbidités augmente, exposant en particulier ces patients souvent polymédiqués à des interactions médicamenteuses en particulier avec les potentialisateurs pharmacocinétiques.**

**Aussi, il persiste encore un besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses améliorés.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de la bithérapie injectable VOCABRIA (cabotégavir) + REKAMBYS (rilpivirine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte virologiquement contrôlé.

### 05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- les trithérapies actuellement recommandées dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte naïf de traitement :
  - 2 INTI (ténofovir / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),
  - 2 INTI (ténofovir / emtricitabine) + 1 INNTI (doravirine),
  - 2 INTI (ténofovir / lamivudine) + 1 INNTI (doravirine),
  - 2 INTI (ténofovir / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (darunavir/ritonavir),
  - 2 INTI (ténofovir/ emtricitabine) + 1 INI (bictégravir, dolutégravir, elvitégravir ou raltégravir),
  - 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

Tableau 1. Trithérapies actuellement recommandés en première ligne chez l'adulte comme 3<sup>ème</sup> agent ou en association fixe

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication	Avis de la commission de Transparence	Prise en charge Oui / Non
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul ou en association avec 2 INTI</b>				
<b>EDURANT®</b> Rilpivirine <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par VIH-1 chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral <b>ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1.</b>	<u><i>Avis de la CT du 06 décembre 2017 – Renouvellement</i></u> <b>SMR : Important</b>	Oui
<b>ODEFSEY®</b> Rilpivirine + Emtricitabine + TAF <i>Gilead Sciences</i>	Non	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1	<u><i>Avis de la CT du 14 décembre 2016 – Inscription</i></u> <b>SMR : Important</b> <b>ASMR V</b> : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
<b>DELSTRIGO</b> Doravirine + lamivudine + TDF <i>MSD France</i>	Non	Traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir.	<u><i>Avis de la CT du 3 avril 2019 – Inscription</i></u> <b>SMR : Important</b> chez les patients avec CV faibles (< 100 000 copies/mL) <b>ASMR V</b> : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	
<b>PIFELTRO</b> Doravirine <i>MSD France</i>	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).	<u><i>Avis de la CT du 3 avril 2019 – Inscription</i></u> <b>SMR : Important</b> chez les patients avec CV faibles (< 100 000 copies/mL) <b>ASMR V</b> : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	
<b>Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls ou en association avec 2 INTI</b>				
<b>TIVICAY®</b> Dolutegravir <i>Viiv Healthcare</i>	Oui	Traitement de l'infection par VIH, chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans, chez les patients naïfs et prétraités.	<u><i>Avis du 28 mai 2014 – Inscription TIVICAY 50 mg</i></u> <u><i>Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :</i></u> <b>SMR important</b> <b>ASMR IV</b> : par rapport au raltégravir (ISENTRESS®) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui / Non	Indication	Avis de la commission de Transparence	Prise en charge Oui / Non
			facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).	
<b>ISENTRESS®</b> Raltegravir MSD France	Oui	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).	<u>Avis du 17 avril 2019 - Renouvellement d'inscription</u> <b>SMR important</b>	Oui
<b>GENVOYA®</b> Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + TAF Gilead Sciences	Oui	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.	<u>Avis de la CT du 02 mars 2016 – Inscription</u> <b>SMR : Important</b> <b>ASMR V</b> : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1.	Oui
<b>TRIUMEQ®</b> Dolutégravir + Abacavir + Lamivudine Viiv Healthcare	Oui	Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg.	<u>Avis du 17 décembre 2014 – Inscription</u> <b>SMR Important</b> <b>ASMR V</b> : par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.	Oui
<b>BIKTARVY®</b> Bictégravir + emtricitabine+ TAF	Oui	Traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou passée de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.	<u>Avis du 5 septembre 2018 – Inscription</u> <b>SMR Important</b> <b>ASMR V</b> : par rapport à TRIUMEQ dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) naïfs ou virologiquement contrôlés.	
<b>Inhibiteur de protéase (IP)</b>				
<b>PREZISTA®</b> Darunavir Janssen-Cilag	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg.	<u>Avis de la CT du 19 septembre 2018– Renouvellement</u> <b>SMR : Important</b>	Oui

TAF =ténofovir alafénamide ; TDF = ténofovir disoproxil fumarate

- Les bithérapies actuellement recommandées chez les patients naïfs et/ou virologiquement contrôlés

**Tableau 2. Bithérapies actuellement recommandées en première ligne chez l'adulte naïfs ou virologiquement contrôlés**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication	Avis de la commission de Transparence	Prise en charge Oui / Non
<b>Associations à doses fixes 1 INI + 1 INNTI</b>				
<b>JULUCA</b> Dolutégravir/Rilpivirine <i>ViiV Healthcare</i>	Oui	Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase	<u><i>Avis de la CT du 25 juillet 2018– Inscription</i></u> <b>SMR : Important</b> <b>ASMR V</b> : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
<b>Associations à doses fixes 1 INI + 1 INTI</b>				
<b>DOVATO</b> Dolutégravir/Lamivudine <i>ViiV Healthcare</i>	Oui	Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine	<u><i>Avis de la CT du 8 janvier 2020– Inscription</i></u> <b>SMR important</b> <b>ASMR IV</b> : dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, à partir de l'âge de 12 ans, naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm <sup>3</sup> , une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules. <b>ASMR V</b> : dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, prétraités et virologiquement contrôlés, par rapport à la spécialité JULUCA.	Oui



Les autres antirétroviraux disponibles sont cités dans le tableau ci-dessous :

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
<b>Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)</b>		
<b>abacavir</b>	ZIAGEN, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et solution buvable
<b>didanosine</b>	VIDEX, Bristol-Myers Squibb	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
<b>emtricitabine</b>	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
<b>lamivudine</b>	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
<b>stavudine</b>	ZERIT, Bristol-Myers Squibb	gélule et poudre pour solution buvable
<b>zidovudine</b>	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
<b>ténofovir disoproxil</b>	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>		
<b>éfavirenz</b>	SUSTIVA, Bristol-Myers Squibb et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
<b>étravirine</b>	INTELENCE, Janssen-Cilag	comprimé
<b>névirapine</b>	VIRAMUNE, BoehringerIngelheim et génériques	comprimé et suspension buvable
<b>Inhibiteurs de protéase (IP) + potentialisateur</b>		
<b>atazanavir</b>	REYATAZ, Bristol-Myers Squibb	gélule
<b>fosamprenavir</b>	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
<b>indinavir</b>	CRIXIVAN, MSD France	gélule
<b>lopinavir/ritonavir</b>	KALETRA, Abbvie	comprimé pelliculé et solution buvable
<b>saquinavir</b>	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
<b>tipranavir</b>	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
<b>ritonavir (potentialisateur)</b>	NORVIR, Abbvie	comprimé pelliculé et suspension buvable
<b>Inhibiteur de fusion</b>		
<b>enfuvirtide</b>	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
<b>Inhibiteur de CCR5</b>		
<b>maraviroc</b>	CELSENTRI, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
<b>Associations à doses fixes d'INTI</b>		
<b>abacavir + lamivudine</b>	KIVEXA, ViiV Healthcare, et génériques	comprimé pelliculé
<b>abacavir + lamivudine + zidovudine</b>	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
<b>emtricitabine + ténofovir disoproxil</b>	TRUVADA, Gilead Sciences, et génériques	comprimé pelliculé

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
<b>Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI</b>		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	ATRIPLA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de la bithérapie injectable VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) sont :

- les trithérapies conventionnelles recommandées en première ligne :
  - 2 INTI + 1 IP : PREZISTA (boosté)
  - 2 INTI et 1 INI : ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ, GENVOYA, BIKTARVY
  - 2 INTI et 1 INNTI : ODEFSEY, EDURANT, PIFELTRO, DELSTRIGO
- les bithérapies recommandées chez les patients virologiquement contrôlés :
  - dolutégravir + rilpivirine : JULUCA (dolutégravir/rilpivirine) ou TIVICAY (dolutégravir) + EDURANT (rilpivirine)
  - IP/r + lamivudine (non évaluées par la Commission) : EPIVIR (lamivudine) + IP/r (PREZISTA/ritonavir ou REYATAZ/ritonavir ou KALETRA)
- les bithérapies recommandées chez les patients virologiquement contrôlés ou naïfs de traitement :
  - dolutégravir + lamivudine : DOVATO (dolutégravir/lamivudine) ou TIVICAY (dolutégravir) + EPIVIR (lamivudine)

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité CABENUVA, qui inclut dans une même boîte 1 flacon de rilpivirine et 1 flacon de cabotégravir en suspensions injectables, ainsi que VOCABRIA 30 mg (cabotégravir) comprimés, disposent d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 22 janvier 2021 (schéma d'administration mensuel)<sup>2</sup>. Le schéma d'administration tous les deux mois est en cours d'évaluation par la FDA.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne	En cours	NA
Pays-Bas	En cours	NA
Belgique	En cours	NA
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA
Canada	Oui	Celle de l'AMM

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REKAMBYS (rilpivirine) repose sur **3 études cliniques de phase III** ayant évalué la bithérapie à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine (CAB LP + RPV LP) administrés par voie IM, en association libre (2 injections distinctes), selon deux schémas posologiques (une injection tous les mois ou tous les deux mois), chez des **patients adultes atteints du VIH-1 virologiquement contrôlés** :

- Deux études cliniques de phase III de méthodologie similaire (FLAIR<sup>3</sup> et ATLAS<sup>4</sup>), de non-infériorité, multicentriques, contrôlées, randomisées, ouvertes, d'une durée de 48 semaines, dont l'objectif principal était de comparer le **passage à la bithérapie CAB LP + RPV LP en une administration IM mensuelle par rapport à la poursuite d'une trithérapie orale** :
  - par dolutégravir + abacavir + lamivudine (DTG + ABC + 3TC), chez des patients naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion et virologiquement contrôlés après 20 semaines de traitement par cette trithérapie dans le cadre de l'étude (étude FLAIR),
  - par 2 INTI + 1 IP ou 1 INI ou 1 INNTI, chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés par cette trithérapie à l'inclusion (étude ATLAS).
- Une étude clinique de phase III de non-infériorité (ATLAS 2M), multicentrique, contrôlée, randomisée, ouverte d'une durée de 48 semaines, dont l'objectif principal était de comparer deux schémas posologiques de la bithérapie CAB LP + RPV LP : **une administration tous les 2 mois versus une administration mensuelle**.

Par ailleurs, le laboratoire a également fourni 2 études de phase II de recherche de dose avec un recul de 3 ou 5 ans (études LATTE et LATTE-2), qui seront uniquement prises en compte pour l'analyse de la tolérance.

<sup>2</sup> Dossier d'AMM reposant sur les études de phases III FLAIR et ATLAS.

<sup>3</sup> Orkin. 2020. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.

<sup>4</sup> Swindells. 2020. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1112-1123.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etudes FLAIR et ATLAS : injections IM mensuelle *versus* trithérapie orale

Références	<i>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection (étude FLAIR)</i>	<i>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression (étude ATLAS)</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02938520	N° d'enregistrement : NCT02951052
Objectif principal de l'étude	Démontrer, chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral virologiquement contrôlés après 20 semaines de traitement par la trithérapie orale ABC/DTG/3TC (abacavir/dolutégravir/lamivudine), la non-infériorité du passage à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP administrée une fois par mois par rapport à la poursuite de cette trithérapie orale.	Démontrer, chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés par une trithérapie orale de première ligne, la non-infériorité du passage à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP administrée une fois par mois par rapport à la poursuite de la trithérapie orale.
Type de l'étude	Études de phase III, de non-infériorité, multicentriques, randomisées, ouvertes, en groupe parallèles, stratifiées.	
	Critères de stratification : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARN VIH-1 plasmatique à l'inclusion (&lt;100 000 copies/mL <i>versus</i> ≥100 000 copies/mL)</li> <li>- Sexe à la naissance</li> </ul>	Critères de stratification : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nature du 3<sup>ème</sup> agent ARV (IP, INI ou INNTI)</li> <li>- Sexe à la naissance</li> </ul>
Date et durée de l'étude	1 <sup>er</sup> patient inclus : <b>27/10/2016</b> Extraction des données : <b>30/08/2018</b> Etude conduite dans 108 centres dans 11 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 98 patients)	1 <sup>er</sup> patient inclus : <b>28/10/2016</b> Extraction des données : <b>29/05/2018</b> Etude conduite dans 115 centres dans 13 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 64 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme ou femme âgé de plus de 18 ans et infecté par le VIH-1</li> <li>- Femme en âge de procréer avec un test de grossesse négatif lors de l'inclusion au jour 1 et ayant accepté une contraception</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Charge virale ARN VIH-1 plasmatique &lt;50 copies/mL</li> <li>- <b>Traitement ARV continu depuis ≥ 6 mois (traitement initial ou 2<sup>nd</sup> traitement).</b> Ce traitement devait inclure 2 INTI et :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o INI à l'exception de ABC/DTG/3TC,</li> <li>o Ou INNTI,</li> <li>o Ou IP boosté (ou atazanavir non boosté)</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Charge virale ARN VIH-1 plasmatique ≥1 000 copies/mL</li> <li>- <b>Naïf de traitement par ARV</b>, défini par une exposition ≤10 jours pour tout ARV précédemment reçu</li> </ul>	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes et allaitantes</li> <li>- Insuffisance hépatique modérée à sévère, hépatite, pancréatite</li> <li>- Antécédents de cirrhose hépatique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie hypertrophique, tachycardie ventriculaire soutenue</li> <li>- Infection au virus de l'hépatite B</li> <li>- Résistance virale primaire ou antécédent connu de résistance aux INI ou INNTI (la mutation aux INNTIs K103N était acceptée)</li> <li>- Risque suicidaire important</li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement par ABC/DTG/3TC,</li> <li>- Antécédents de traitement par seulement 1 INNTI, ou seulement 1 ou 2 INTI</li> </ul>

- Antécédents d'échec virologique confirmé

**Etude FLAIR :**

Cette étude s'est déroulée en 4 phases (cf. figure ci-dessous) :

- phase de sélection (35 jours) ;
- phase d'induction orale (trithérapie orale) : de la semaine -20 à J1. La semaine -20 correspondait à l'inclusion dans l'étude et J1 à la randomisation et au début de la phase d'entretien ;
- phase d'entretien : de J1 à la semaine 100. **Seuls les patients avec une charge virale ARN VIH-1 plasmatique <50 copies/mL à la semaine - 4 étaient éligibles.**
- phase d'extension en ouvert à partir de la semaine 100 : facultative, ouverte aux patients ayant terminé la phase d'entretien et contrôlés virologiquement.

**Figure 1. Schéma de l'étude FLAIR**

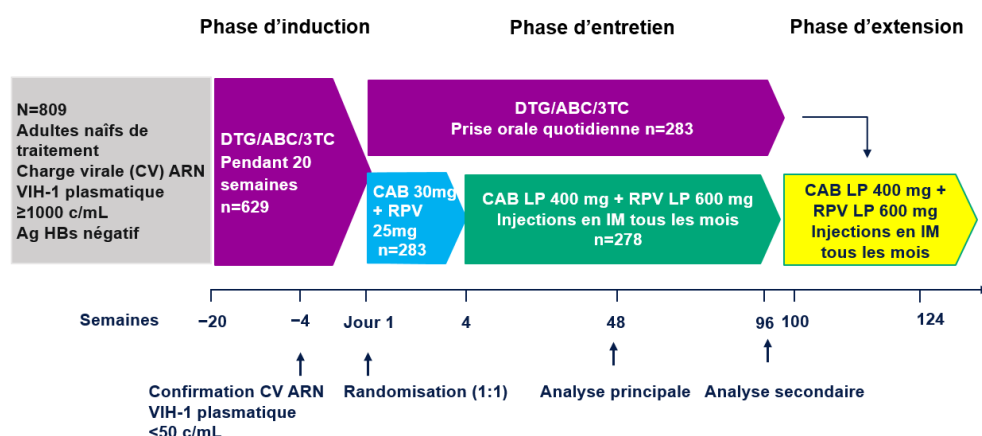


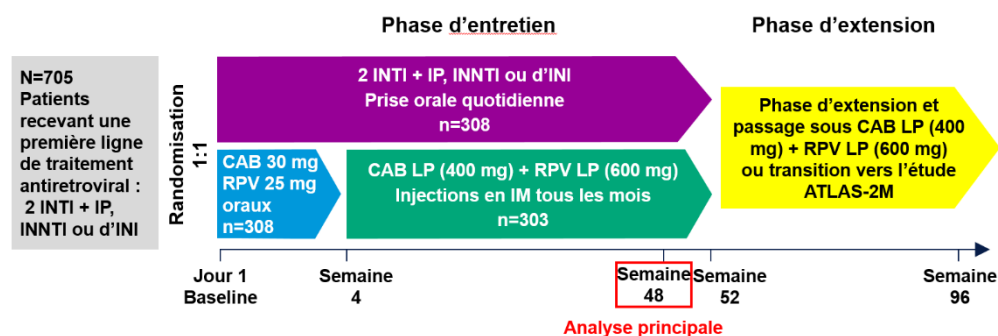
Schéma de l'étude

**Etude ATLAS :**

Cette étude s'est déroulée en 4 phases (cf. figure ci-dessous) :

- phase de sélection (35 jours) ;
- phase d'entretien de J1 à la semaine 52 : phase d'évaluation principale. La randomisation était effectuée à J1 ;
- phase d'extension en ouvert à partir de la semaine 52 : facultative, ouverte aux patients ayant terminé la phase d'entretien et contrôlés virologiquement, pour recevoir la bithérapie IM CAB LP + RPV LP.

**Figure 2. Schéma de l'étude ATLAS**



Traitements étudiés

**Etude FLAIR :**

**Phase d'induction :** tous les patients inclus recevaient la trithérapie orale en association fixe d'ABC/DTG/3TC à la dose de 600/50/300 mg (TRIUMEQ), 1x/jour, de la semaine -20 à J1.

**Phase d'entretien :** les patients ayant terminé la phase d'induction et éligibles à la phase d'entretien (CV < 50 c/mL) ont été randomisés à J1 (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe bithérapie injectable à libération prolongée, en association libre (CAB LP + RPV LP) :**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Phase d'instauration orale de J1 à la semaine 4</u> : cabotégravir 30 mg (1cp/jour) + rilpivirine 25 mg (1cp/jour)</li> <li>• <u>Puis phase d'instauration des injections (doses de charge)</u> : cabotégravir LP 600 mg (1 injection) + rilpivirine LP 900 mg (1 injection), administrés par voie intramusculaire (IM) à la fin du mois 1</li> <li>• <u>Puis phase d'entretien</u> : cabotégravir LP 400 mg (1 injection/mois) + rilpivirine LP 600 mg (1 injection/mois), administrés par voie IM.</li> </ul> <p>- <b>Groupe trithérapie orale</b> : trithérapie d'ABC/DTG/3TC aux doses respectives de 600/50/300 mg chaque jour par voie orale de J1 à la semaine 100.</p> <p><b>Etude ATLAS :</b> Après la sélection, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir pendant la phase d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Groupe bithérapie injectable à libération prolongée, en association libre (CAB LP + RPV LP)</b> : cf. étude FLAIR.</li> <li>- <b>Groupe trithérapie orale</b> : maintien de la trithérapie orale conventionnelle constituée de 2 INTI associés à 1 INI ou 1 INNTI ou 1 IP boosté (ou atazanavir non boosté).</li> </ul>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Proportion de patients en échec virologique à la semaine 48</b>, évaluée par un algorithme MSDF (<i>Missing, Switch, Discontinuation equals Failure</i>) selon l'analyse statistique « snapshot » (population ITT-E).</p> <p>Etaient considérés en échec virologique les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec une charge virale ARN VIH-1 <math>\geq 50</math> copies/mL à la semaine 48 ;</li> <li>- ayant arrêté l'étude pour manque d'efficacité ou ;</li> <li>- ayant arrêté l'étude pour une autre raison et ayant une charge virale ARN VIH-1 <math>\geq 50</math> copies/mL ou ;</li> <li>- ayant changé de traitement antirétroviral.</li> </ul>
<p><b>Critères de jugement secondaires, notamment</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion de patients ayant une charge virale d'ARN plasmatique <math>&lt; 50</math> copies/mL aux semaines 48 et 96 ;</li> <li>- Variation par rapport à l'inclusion du nombre de cellules CD4+ aux semaines 48 et 96 ;</li> <li>- Tolérance ;</li> <li>- Qualité de vie (score HAT-QoL (<i>HIV/AIDS Targeted Quality of Life</i>), score HIVTSQs (<i>HIV Treatment Satisfaction Status Questionnaire</i>), score PIN (<i>Perception of INjection Questionnaire</i>), score SF-12 (<i>12-Item Short Form Health Survey</i>), score ACCEPT (<i>Chronic Treatment Acceptance Questionnaire</i>), score NRS (<i>Numeric Rating Scale</i>).</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Il était prévu d'inclure 285 patients dans chaque groupe pour démontrer la non-infériorité (seuil de non-infériorité de 6%) avec une puissance de 97%, en supposant une proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 de 3% pour le groupe bithérapie injectable et 2% pour le groupe trithérapie orale, et un risque alpha unilatéral de 2,5%.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>L'analyse principale visait à démontrer la non-infériorité de la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP par rapport à la trithérapie orale sur le critère principal (proportion de patients en échec virologique) à 48 semaines. Celle-ci était établie si la borne supérieure de l'IC95% de la différence ajustée entre les 2 groupes était <math>&lt; 6\%</math>.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés sans mise en place d'une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha.</p> <p>Pour l'analyse du critère secondaire « proportion de patients présentant une charge virale d'ARN VIH-1 plasmatique <math>&lt; 50</math> copies/mL à 48 semaines », le protocole prévoyait que la non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC95% de la différence ajustée entre les 2 groupes était <math>&gt; -10\%</math>.</p> <p>Une analyse combinée des études FLAIR et ATLAS était par ailleurs prévue au protocole, afin de tester la non-infériorité pour le critère principal avec un seuil de 4%.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p>

- **Population ITT-E (*Intent-to-treat Exposed population*)** : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité.
- **Population PP (*Per Protocol population*)** : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant participé à l'étude sans déviation majeure au protocole, utilisée comme population d'analyse de sensibilité de l'efficacité.
- **Population de tolérance** : identique à la population ITT-E.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, 1 184 patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (CV < 50 copies/mL) par une trithérapie orale ont été randomisés dans ces deux études, soit pour poursuivre une trithérapie orale (591 patients : 308 dans l'étude ATLAS et 283 dans l'étude FLAIR), soit pour passer vers la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP 1x/mois (591 patients : 308 dans l'étude ATLAS et 283 dans l'étude FLAIR).

Dans l'étude ATLAS, 8,4% des patients du groupe bithérapie injectable (CAB LP + RPV LP) ont arrêté prématurément l'étude à la 52<sup>ème</sup> semaine de la phase d'entretien versus 5,8% dans le groupe contrôle, le principal motif d'arrêt était la survenue d'un événement indésirable (4,2% versus 1,6%). Dans l'étude FLAIR, 9% (n=25/283) versus 8% (n=22/283) ont arrêté prématurément l'étude, principalement en raison d'un événement indésirable dans le groupe bithérapie IM (n=9 ; 3%). La population PP a inclus 95% des patients de la population ITT-E (population randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement) dans l'étude ATLAS et 99% dans l'étude FLAIR.

A noter que l'étude FLAIR a inclus des patients naïfs de traitement (n=629) qui devaient tous recevoir avant la randomisation une trithérapie orale par ABC/DTG/3TC, pendant 20 semaines. Seuls les patients ayant obtenu un contrôle virologique à la 16<sup>ème</sup> semaine de cette phase dite « d'induction » étaient éligibles à la randomisation pour intégrer la phase d'entretien de 96 semaines. Au total, 63 patients (10%) ont arrêté l'étude avant la randomisation dont 32 (5%) en raison d'une charge virale > 50 copies/mL.

### **► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été globalement comparables entre les deux groupes dans les deux études (cf. tableau 3).

La majorité des patients inclus étaient âgés de moins de 50 ans et de sexe masculin (plus jeunes et davantage d'hommes dans l'étude FLAIR). Plus de 70% des patients (environ 74% dans l'étude ATLAS et 70% dans l'étude FLAIR) étaient asymptomatiques (stade 1 de la classification CDC), avec un taux médian de cellules CD4+ compris entre 625 et 650 cellules/mm<sup>3</sup> environ selon l'étude et supérieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup> pour plus de 70% des patients.

Dans l'étude ATLAS, la moitié des patients randomisés recevait une trithérapie initiale à base d'INNTI (50% dans les deux groupes), les autres un traitement à base d'INI (33% versus 32%) ou d'IP (17% versus 18%). Les 2 INTI de l'association les plus fréquents étaient l'emtricitabine FTC (75%), le tenofovir TDF (78%, dont 17% le tenofovir alafenamide) et la lamivudine (3TC) (25%). Les patients recevaient le plus souvent une trithérapie à base de EFV/FTC/TDF (ATRIPLA) (24%) RPV/FTC/TDF (11%), FTC/TAF/EVG/COBI (GENVOYA) (14%) ou FTC/TDF/EVG/COBI (10%).

**Tableau 3. Etudes ATLAS et FLAIR : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITT-E)**

	Etude ATLAS		Etude FLAIR	
	Bithérapie injectable CAB + RPV 1 x/mois N=308	Poursuite trithérapie orale N=308	Bithérapie injectable CAB + RPV 1 x/mois N=283	Poursuite trithérapie orale N=283
<b>Age, années</b>				
Moyenne (ET)	41,6 (9,99)	43,2 (11,43)	35,9 (10,17)	36,0 (9,82)
Médiane (min-max)	40,0 (21-74)	43,0 (18-82)	34,0 (19-68)	34,0 (18-68)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>				
<35	80 (26)	80 (26)	143 (51)	145 (51)
35 to <50	162 (53)	132 (43)	107 (38)	109 (39)
≥50	66 (21)	96 (31)	33 (12)	29 (10)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Femmes	99 (32)	104 (34)	63 (22)	64 (23)
Hommes	209 (68)	204 (66)	220 (78)	219 (77)
<b>Nombre de cellules CD4+, cellules/mm<sup>3</sup> *</b>				
Médiane (min-max)	654 (185-1903)	653 (150-2543)	624 (109-1889)	625 (66-1558)
<350	23 (7)	27 (9)	19 (7)	27 (10)
350 à <500	56 (18)	57 (19)	64 (23)	60 (21)
≥500	229 (74)	224 (73)	200 (71)	196 (69)
<b>Etude ATLAS : 3<sup>ème</sup> agent ARV reçu pendant la phase de sélection, n (%)</b>				
IP	51 (17)	54 (18)		
INNTI	155 (50)	155 (50)		-
INI	102 (33)	99 (32)		
<b>Etude ATLAS : délai médian entre le début du 1<sup>er</sup> traitement oral (mois) (min-max)</b>				
	52 (7-222)	52 (7-257)		-

\* à l'inclusion dans la phase d'entretien (J1) pour l'étude FLAIR.

**► Critère de jugement principal : proportion de patients en échec virologique défini par une charge virale ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse ITT-E)**

La non-infériorité du changement vers la bithérapie injectable cabotégravir + rilpivirine 1x/mois par rapport à la poursuite de la trithérapie orale a été démontrée à la semaine 48 en termes de proportion de patients en échec virologique dans les deux études ATLAS et FLAIR (seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC 95% de la différence ajustée < 6%). Les résultats de l'analyse principale dans la population ITT-E ont été confortés par ceux dans la population PP ainsi que par les résultats de l'analyse sur données combinées prévue au protocole (seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC 95% de la différence ajustée < 4%) (cf. tableau 4).

Le faible nombre de patients en échec virologique ne permet pas de tirer de conclusions robustes à partir des résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt.

A noter que les patients pour lesquels on ne disposait pas de données virologiques n'ont pas été considérés comme des échecs dans cette analyse (étude ATLAS : 5,8% (n=18/308) dans le groupe bithérapie IM versus 3,6% (n=11/308) dans le groupe trithérapie orale ; étude FLAIR : 4,2% (n=12/283) dans les deux groupes). Dans le groupe bithérapie injectable, il s'agissait majoritairement de patients ayant arrêté l'étude en raison d'un événement indésirable. Ces données sont détaillées dans la rubrique 7.2.



**Tableau 4. Etudes ATLAS et FLAIR : proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 (critère principal) (analyse statistique « snapshot », population ITT-E et PP)**

	Etude ATLAS		Etude FLAIR		Données groupées**	
	Bithérapie injectable CAB + RPV 1 x/mois	Poursuite trithérapie orale	Bithérapie injectable CAB + RPV 1 x/mois	Poursuite trithérapie orale	Bithérapie injectable CAB + RPV 1 x/mois	Poursuite trithérapie orale
<b>Analyse principale ITT-E</b>						
Echec virologique, n/N (%)	5/308 (1,6)	3/308 (1,0)	6/283 (2,1)	7/283 (2,5)	11 (1,9)	10 (1,7)
Différence ajustée*, % [IC95%]	0,6 [-1,2 ; 2,5]		-0,4 [-2,8 ; 2,1]		0,2 [-1,4 ; 1,7]	
<b>Analyse de sensibilité PP</b>						
Echec virologique, n/N (%)	4/294 (1,4)	3/292 (1,0)	6/278 (2,2)	7/282 (2,5)	10/572 (1,7)	10/572 (1,7)
Différence ajustée, % [IC95%]	0,3 [-1,4 ; 2,1]		-0,3 [-2,8 ; 2,2]		0,0 [-1,5 ; 1,5]	

\* Ajustée en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion

\*\* pour l'analyse groupée, le protocole prévoyait une borne de non-infériorité (borne supérieure de l'IC95%) de 4%.

### ► Critères de jugement secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses (population ITT-E)

#### Proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL

Dans les études ATLAS et FLAIR, les résultats sont en faveur de la non-infériorité du passage à la bithérapie injectable par rapport au maintien de la trithérapie orale en termes de proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (seuil prédéfini : borne inférieure de l'IC95% de la différence > -10%).

**Tableau 5. Etudes ATLAS et FLAIR : proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL (population ITT-E)**

	Etude ATLAS		Etude FLAIR		Données groupées	
	Bithérapie injectable CAB + RPV 1 x/mois N=308	Poursuite trithérapie orale N=308	Bithérapie injectable CAB + RPV 1 x/mois N=283	Poursuite trithérapie orale N=283	Bithérapie injectable CAB + RPV 1 x/mois N=591	Poursuite trithérapie orale n=591
Maintien CV < 50 c/mL, n (%)	285 (92,5%)	294 (95,5%)	265 (93,6)	264 (93,3)	550 (93,1)	558 (94,4)
Différence ajustée*, % [IC95%]	-3,0 [-6,7 ; 0,7]		0,4 [-3,7 ; 4,5]		-1,4 [-4,1 ; 1,4]	

\* Ajustée en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

Les résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt ont été globalement cohérents avec ceux dans la population totale. Les données sont néanmoins limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas à l'inclusion ( $\leq 350$  cellules/mm<sup>3</sup>) au regard des très faibles effectifs de patients inclus, ce qui ne permet pas de conclure avec certitude dans ce sous-groupe, d'autant que le taux de maintien du contrôle virologique est apparu plus faible avec la bithérapie injectable qu'avec la poursuite de la trithérapie orale dans l'étude ATLAS (cf. tableau 6). S'agissant plus particulièrement des facteurs de stratification, il n'a pas été mis en évidence d'hétérogénéité entre les différentes strates (p du test d'homogénéité > 0,10).

**Tableau 6. Etudes ATLAS et FLAIR : analyses en sous-groupe de la proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL (population ITT-E)**

	Bithérapie injectable CAB LP + RPV LP 1 fois/mois	Poursuite trithérapie orale	Différence non ajustée [IC95%]
<b>Etude ATLAS</b>			
<b>CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm<sup>3</sup>)</b>			
< 350	20/23 (87%)	26/27 (96%)	<b>-9,3 [-30,0 ; 8,0]</b>
350 à <500	52/56 (93%)	54/57 (95%)	-1,9 [-13,1 ; 8,4]
≥ 500	213/229 (93%)	214/224 (96%)	-2,5 [-7,2, 1,9]

<b>Classe du 3<sup>ème</sup> agent ARV à l'inclusion*</b>			
INI	96/102 (94%)	95/99 (96%)	-1,8 [-8,9 ; 4,9]
INNTI	142/155 (92%)	148/155 (95%)	-3,9 [-10,0 ; 1,8]
IP	47/51 (92%)	51/54 (94%)	-2,3 [-13,9 ; 8,6]
<b>Sexe*</b>			
Homme	193/209 (92%)	196/204 (96%)	-3,7 [-8,7 ; 0,9]
Femme	92/99 (93%)	98/104 (94%)	-1,3 [-9,0 ; 6,1]
<b>Etude FLAIR</b>			
<b>CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm<sup>3</sup>)</b>			
< 350	19/19 (100%)	26/27 (96%)	3,7 [-14,1 ; 19,0]
350 à <500	57/64 (89%)	55/60 (92%)	-2,6 [-14,0 ; 9,0]
≥ 500	189/200 (95%)	183/196 (93%)	1,1 [-3,8 ; 6,2]
<b>Charge virale à l'inclusion dans la phase d'induction (semaine -20) *</b>			
< 100 000	215/227 (95%)	211/227 (93%)	1,8 [-2,8 ; 6,5]
≥ 100 000	50/56 (89%)	53/56 (95%)	-5,4 [-17,5 ; 5,6]
<b>Sexe*</b>			
Homme	207/220 (94%)	203/219 (93%)	1,4 [-3,4 ; 6,4]
Femme	58/63 (92%)	61/64 (95%)	-3,2 [-13,5 ; 6,4]

\* Facteurs de stratification.

### **Variation par rapport à l'inclusion du nombre de cellules CD4+ à la semaine 48**

La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été de :

- Etude FLAIR : +40,2 cellules/mm<sup>3</sup> sous bithérapie IM mensuelle versus +79,9 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe trithérapie orale ;
- Etude ATLAS : +9,9 cellules/mm<sup>3</sup> versus +19,4 cellules/mm<sup>3</sup>.

### **Résultats d'efficacité à 96 semaines**

Dans l'étude FLAIR, les résultats observés après 96 semaines de traitement d'entretien ont été cohérents avec ceux observés à la semaine 48 :

- La proportion de patients avec une charge virale d'ARN du VIH-1 ≥ 50 c/mL a été de 3,2% dans les deux groupes (différence ajustée 0,0% IC95% [-2,9 ; 2,9]) ;
- La proportion de patients avec une charge virale d'ARN du VIH-1 < 50 c/mL a été de 87% dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois versus 89% dans le groupe trithérapie orale (différence ajustée -2,8 ; IC95% : [-8,2 ; 2,5]).

Les données de suivi non comparatives à 96 semaines de l'étude ATLAS ne sont pas présentées du fait de leur faible niveau de preuve, (analyses portant sur 15% des patients initialement inclus).

### **7.1.2 Etude ATLAS-2M : administration 1x/2 mois *versus* 1x/mois**

<b>Référence</b>	<i>Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Noninferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed – Study 207966 (ATLAS-2M)</i>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03299049
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la non-infériorité d'un traitement par la bithérapie par voie IM CAB LP + RPV LP administré une fois <b>tous les 2 mois</b> versus <b>une fois par mois</b> , chez des patients virologiquement contrôlés.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III comparative, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles. Critère de stratification : exposition antérieure à un traitement par CAB+RPV dans l'étude ATLAS (0 ; 1-24 ; >24 semaines).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : <b>27/10/2017</b> Date de l'extraction des données pour l'analyse principale du critère principal et des critères secondaires à 48 semaines : <b>06/06/2019</b>

	Etude conduite dans 119 centres dans 13 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 55 patients)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme ou femme âgé de 18 ans ou plus et infecté par le VIH-1</li> <li>- Charge virale ARN VIH-1 plasmatique &lt; 50 copies/mL</li> <li>- <u>Patient n'ayant pas participé à l'étude ATLAS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Traitement ARV continu depuis ≥ 6 mois (traitement initial ou 2<sup>nd</sup> traitement), qui devait inclure 2 INTI + INI ou INNTI ou IP boosté (ou atazanavir non boosté) ;</li> <li>o ≥ 2 mesures de charge virale ARN VIH-1 plasmatique &lt; 50 copies/mL dans les 12 mois précédant l'inclusion.</li> </ul> </li> <li>- <u>Patient ayant participé à l'étude ATLAS</u> : traitement par CAB LP + RPV LP/1 mois ou trithérapie orale pendant ≥ 52 semaines dans l'étude ATLAS</li> <li>- Femme en âge de procréer : test de grossesse négatif à l'inclusion et accepter une contraception.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Résistance virale primaire ou antécédent connu de résistance aux INI ou INNTI (la mutation aux INNTIs K103N était acceptée)</li> <li>- Antécédent d'échec virologique confirmé</li> <li>- <u>Patient ayant participé à l'étude ATLAS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o ≥ 2 mesures consécutives ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL dans l'étude ATLAS</li> <li>o Toute mesure ARN VIH-1 ≥ 200 copies/mL dans l'étude ATLAS</li> </ul> </li> <li>- <u>Patient n'ayant pas participé à l'étude ATLAS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Interruption de traitement ARV entre l'initiation et 6 mois avant l'inclusion (à l'exception de période d'interruption &lt;1 mois)</li> <li>o Passage à un traitement de 2<sup>nde</sup> ligne en raison d'un échec virologique</li> </ul> </li> <li>- Antécédent de traitement par mono- ou bithérapie anti-VIH ; femme enceinte et allaitante ; insuffisance hépatique modérée à sévère, hépatite, pancréatite ; infection au virus de l'hépatite B</li> <li>- Risque suicidaire important</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Cette étude s'est déroulée en 4 phases (cf. figure ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>phase de sélection</u> (35 jours) ;</li> <li>- <u>phase d'entretien</u> de J1 à la semaine 100 : phase d'évaluation principale. La randomisation était effectuée à J1 ;</li> <li>- <u>phase d'extension</u> en ouvert à partir de la semaine 52 : facultative, ouverte aux patients ayant terminé la phase d'entretien de 96 semaines et contrôlés virologiquement.</li> </ul> <p><b>Figure 3. Etude ATLAS-2M – Schéma de l'étude</b></p> <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude ATLAS-2M. Il est divisé en deux phases principales : la phase d'entretien (de J1 à S100) et la phase d'extension (à partir de S96/S100).  - <b>Phase d'entretien (J1 à S100) :</b> Les patients sont randomisés 1:1 en deux bras.    - <b>Bras 1 (CAB400+RPV600/4s) :</b> Reçoit CAB LP 600 mg + RPV LP 900 mg tous les deux mois, puis CAB LP 400 mg + RPV LP 600 mg tous les mois.    - <b>Bras 2 (CAR) :</b> Reçoit CAB 30 mg + RPV 25 mg tous les deux mois, puis CAB LP 600 mg + RPV LP 900 mg tous les deux mois, puis CAB LP 400 mg + RPV LP 600 mg tous les mois.  - <b>Phase d'extension (S96/S100) :</b> Les patients reçoivent CAB LP + RPV LP tous les mois ou tous les deux mois.  - <b>Stratification :</b> Selon l'exposition antérieure à CAB+RPV (0 vs 24 semaines vs &gt;24 semaines).  - <b>Points de mesure :</b> J1, S4, S48, S96, S100.  - <b>Critères :</b> Critère principal à S48, critère secondaire à S96/S100.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p><b>Phase d'entretien :</b>  <u>Les patients issus du groupe bithérapie CAB LP + RPV LP/1 mois de l'étude ATLAS ont été randomisés (1 :1) pour recevoir :</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>groupe CAB LP + RPV LP/2 mois</b> : 1 injection IM CAB LP 600 mg + 1 injection IM RPV LP 900 mg <u>tous les 2 mois</u>.</li> <li>- <b>groupe CAB LP + RPV LP/1 mois</b> : 1 injection IM CAB LP 400 mg + 1 injection IM RPV LP 600 mg <u>tous les mois</u>.</li> </ul> <p><u>Les patients issus du groupe trithérapie orale de l'étude ATLAS et les nouveaux patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>groupe CAB LP + RPV LP/2 mois</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Phase d'instauration orale de J1 à la semaine 4 : CAB 30 mg (1cp/jour) + RPV 25 mg (1cp/jour)</li> <li>o Puis phase d'instauration des injections (doses de charge) : 1 injection IM CAB LP 600 mg + 1 injection IM LP 900 mg administrées à la fin du mois 1 et du mois 2 ;</li> <li>o Puis phase d'entretien : 1 injection IM CAB LP 600 mg + 1 injection IM RPV LP 900 mg tous les 2 mois.</li> </ul> </li> <li>- <b>groupe CAB LP + RPV LP/1 mois</b> : cf. idem études FLAIR et ATLAS.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Proportion de patients en échec virologique à la semaine 48</b> évaluée par un algorithme MSDf (analyse ITT-E) selon l'analyse statistique « snapshot » (cf. étude FLAIR et ATLAS).
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Identiques aux études FLAIR et ATLAS (cf. 7.1.1)
<b>Taille de l'échantillon</b>	Il était prévu d'inclure 1020 patients au total (510 patients dans chaque groupe) pour démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité de 4%) de CAB LP + RPV LP/2 mois <i>versus</i> CAB LP + RPV LP/1 mois en termes de proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 avec une puissance d'au moins 85%.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>L'analyse principale visait à démontrer la non-infériorité du schéma en administration tous les 2 mois <i>versus</i> administration mensuelle sur le critère principal de jugement. Celle-ci était établie si la borne supérieure de l'IC95% de la différence ajustée entre les 2 groupes était &lt; 4%.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha.</p> <p>Pour l'analyse du critère secondaire « proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 plasmatique &lt; 50 copies/mL à 48 semaines », le protocole prévoyait que la non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC95% de la différence ajustée entre les 2 groupes était &gt; -10%.</p> <p><u>Populations d'analyse</u> : identiques aux études FLAIR et ATLAS (cf. 7.1.1).</p>

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Un total de 1 045 patients virologiquement contrôlés a été randomisé pour recevoir la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP 1x/mois (n=522) ou 1x/2 mois (n=523) (population ITT-E).

A 48 semaines, la proportion d'arrêt prématuré du traitement à l'étude a été comparable entre les deux groupes mais les principaux motifs différaient selon le groupe (cf. tableau ci-dessous) :

- schéma 1x/2mois : 7% d'arrêts, essentiellement en raison d'un événement indésirable (EI) ou d'un manque d'efficacité (dans 8 cas sur 9 un échec virologique confirmé) ;
- schéma 1x/mois : 8% d'arrêts, essentiellement en raison d'un EI ou d'un retrait de consentement (parmi les principales raisons : fréquence des visites, intolérance des injections).

**Tableau 7. Étude ATLAS-2M : disposition des patients (population ITT-E, cut-off du 6 juin 2019)**

	<b>CAB LP + RPV LP 1x/2 mois (N=522)</b>	<b>CAB LP + RPV LP 1x/mois (N=523)</b>
<b>Patients en cours de suivi à S48, n (%)</b>	486 (93)	481 (92)
<b>Patients ayant terminé l'étude, n (%)</b>	0	0
<b>Patients sortis de l'étude, n (%)</b>	36 (7)	42 (8)
<b>Motif de sortie d'étude, n (%)</b>		
Événement indésirable	<b>12 (2)</b>	<b>13 (2)</b>
Manque d'efficacité	<b>9 (2)</b>	3 (<1)
Echec virologique confirmé	<b>8 (2)</b>	2 (<1)
Réponse insuffisante sur la CV	1 (<1)	1 (<1)
Déviations au protocole	1 (<1)	1 (<1)
Critère de sortie d'étude pré spécifié	1 (<1)	3 (<1)
Perte de vue	2 (<1)	0
Décision de l'investigateur	5 (<1)	1 (<1)
Retrait du consentement, notamment pour :	6 (1)	<b>21 (4)</b>
Lourdeur des procédures	1 (<1)	3 (<1)
Intolérance des injections	1 (<1)	4 (<1)
Fréquence des visites	3 (>1)	6 (1)
Déménagement	0	5 (<1)

La population PP incluait 98% des patients de la population ITT-E.

#### ► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 42 ans (19 à 83 ans), avec 73% des patients âgés de moins de 50 ans. Il s'agissait en majorité d'hommes (73%) ; 76% des patients étaient asymptomatiques (stade 1 de la classification CDC). Le nombre médian de CD4+ à l'inclusion a été de 642 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe 1x/2mois et de 688 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe 1x/mois, avec une minorité dont le taux était < 350 cellules/mm<sup>3</sup> (7%, n=35/522, versus 5%, n=27/523). Environ 37% des patients de chaque groupe avaient déjà été exposés à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP dans le cadre de l'étude ATLAS.

#### ► **Critère de jugement principal : proportion de patients en échec virologique défini par une charge virale ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse ITT-E)**

La non-infériorité du schéma d'administration 1x/ 2 mois par rapport au schéma d'administration 1x/mois a été démontrée en termes de proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 (seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC 95% de la différence ajustée < 4%). Les résultats de l'analyse principale dans la population ITT-E ont été confortés par ceux dans la population PP (cf. tableau ci-dessous).

Il n'a pas été mis en évidence d'hétérogénéité entre les différentes strates selon le facteur de stratification "préexposition à la bithérapie CAB LP + RPV LP" (p du test d'homogénéité > 0,10). Le faible nombre de patients en échec virologique ne permet pas de tirer de conclusions robustes à partir des résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt. A noter que les échecs ont semblé plus fréquents avec le schéma 1x/2 mois qu'avec le schéma 1x/mois chez les femmes et chez les patients avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Par ailleurs, les données sont très limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas à l'inclusion (≤ 350 cellules/mm<sup>3</sup>) au regard des très faibles effectifs de patients inclus, ce qui ne permet pas de conclure avec certitude dans ce sous-groupe d'intérêt.

A noter que les patients pour lesquels on ne disposait pas de données virologiques n'ont pas été considérés comme des échecs dans cette analyse : 4% (n=21/522) dans le groupe 1x/2 mois versus 5,5% (n=29/523) dans le groupe 1x/mois. Ces données sont détaillées à la rubrique 7.2.

**Tableau 8. Etude ATLAS-2M : proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 (critère principal) (analyse statistique « snapshot », population ITT-E et PP)**

	<b>CAB LP + RPV LP 1x/2 mois</b>	<b>CAB LP + RPV LP 1x/mois</b>	<b>Différence<sup>a</sup>, % [IC95%]</b>
<b>Analyse principale ITT-E, n/N (%)</b>	<b>9/522 (1,7)</b>	<b>5/523 (1,0)</b>	
CV ARN ≥ 50 c/mL à S48	3 (0,6)	2 (0,4)	<b>0,8 [-0,6 ; 2,2]</b>
Sortie pour manque d'efficacité*	6 (1,1)	2 (0,4)	
Sortie autre raison et CV ARN ≥50 c/mL	0 (0,0)	1 (0,2)	
Changement traitement ARV	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Analyse de sensibilité PP</b>	7/516 (1,4)	5/514 (1,0)	0,4 [-0,9 ; 1,7]
<b>Analyses en sous-groupes ITT-E, n/N (%)</b>			
<u>Préexposition à la bithérapie IM **</u>			
0	5/ 327 (1,5)	5/ 327 (1,5)	0,0 [-2,2 ; 2,2]
1 à 24 semaines	3/ 69 (4,3)	0/ 68 (0,0)	4,3 [-1,3 ; 12,3]
> 24 semaines	1/ 126 (0,8)	0/ 128 (0,0)	0,8 [-2,2 ; 4,4]
<u>CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm<sup>3</sup>)</u>			
< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)	-0,8 [-16,6 ; 11,8]
350 à <500	1/ 96 (1,0)	0/ 89 (0,0)	1,0 [-3,2 ; 5,8]
≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)	0,8 [-1,0 ; 2,8]
<u>Sexe</u>			
Homme	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)	-0,3 [-2,1 ; 1,5]
Femme	<b>5/137 (3,6)</b>	0/143 (0,0)	3,6 [0,7 ; 8,3]
<u>IMC à l'inclusion (kg/m<sup>2</sup>)</u>			
< 30	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)	0,0 [-1,4 ; 1,5]
≥ 30	<b>6/113 (5,3)</b>	2/98 (2,0)	3,3 [-2,6 ; 9,5]

\* Définition de l'échec virologique confirmé : 2 valeurs de charge virale consécutive ≥200 copies/mL

\*\* Facteur de stratification

<sup>a</sup> Ajustée sur le facteur de stratification à l'inclusion sauf pour les analyses en sous-groupe

### ► Critères de jugement secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses (population ITT-E)

#### Proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL

Les résultats sont en faveur de la non-infériorité du schéma 1 injection tous les 2 mois par rapport au schéma 1 injection mensuelle en termes de proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (seuil prédéfini : borne inférieure de l'IC95% de la différence était > à -10%).

Les résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt ont été globalement cohérents avec ceux dans la population totale.

**Tableau 9. Etude ATLAS-2M : maintien charge virale ARN VIH-1 <50 copies/mL à 48 semaines (analyse statistique « snapshot », population ITT-E)**

<b>Critères secondaires</b>	<b>Bithérapie IM CAB LP + RPV LP 1x/2 mois</b>	<b>Bithérapie IM CAB LP + RPV LP 1x/mois</b>	<b>Différence *, % [IC95%]</b>
<b>Maintien charge virale ARN VIH-1 &lt;50 copies/mL</b>	<b>492 / 522 (94)</b>	<b>489 / 523 (93)</b>	<b>0,8 [-2,1 ; 3,7]</b>
<u>Analyses en sous-groupes ITT-E, n/N (%)</u>			
<u>Préexposition à la bithérapie IM**</u>			
0	306/ 327 (94)	300/ 327 (92)	1,8 [-2,3 ; 6,0]
1 à 24 semaines	66/ 69 (96)	65/ 68 (96)	0,1 [-8,3 ; 8,6]
> 24 semaines	120/ 126 (95)	124/ 128 (97)	-1,6 [-7,4 ; 3,7]
<u>CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm<sup>3</sup>)</u>			
< 350	34/ 35 (97)	24/ 27 (89)	<b>8,3 [-5,7 ; 26,2]</b>
350 à <500	89/ 96 (93)	87/ 98 (89)	-5,0 [-12,7 ; 1,6]
≥ 500	369/391 (94)	378/407 (93)	1,5 [-2,0 ; 5,0]
<u>Sexe</u>			
Homme	367/385 (95)	359/380 (94)	0,9 [-2,4 ; 4,2]

Femme	125/137 (91)	130/143 (91)	0,3 [-6,8 ; 7,3]
IMC à l'inclusion (kg/m <sup>2</sup> )			
<30	386/409 (94)	399/425 (94)	0,5 [-2,9 ; 3,8]
≥ 30	106/113 (94)	90/ 98 (92)	2,0 [-5,4 ; 10,0]

\* Ajustée sur le facteur de stratification à l'inclusion sauf pour les analyses en sous-groupe

\*\* Facteur de stratification

### **Variation par rapport à l'inclusion du nombre de cellules CD4+ à la semaine 48**

La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été de +5,3 cellules/mm<sup>3</sup> sous bithérapie tous les 2 mois et de -24,6 cellules/mm<sup>3</sup> sous bithérapie mensuelle.

## **07.2 Synthèse des principaux résultats d'efficacité**

La synthèse des principaux résultats d'efficacité des études de phase III sont présentées dans le tableau ci-après.

**Tableau 10. Principaux résultats des études de phase III FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M à 48 semaines (population ITT-E)**

	FLAIR		ATLAS		ATLAS-2M	
	Bithérapie injectable CAB + RPV 1x/mois N=283	Poursuite trithérapie orale N=283	Bithérapie injectable CAB + RPV 1x/mois N=308	Poursuite trithérapie orale N=308	Bithérapie injectable CAB + RPV 1x/2 mois N=522	Bithérapie injectable CAB + RPV 1x/mois N=523
<b>ARN ≥ 50 copies/mL†, n (%)</b>	6/283 (2,1)	7/283 (2,5)	5/308 (1,6)	3/308 (1,0)	9/522 (1,7)	5/523 (1,0)
Différence (%) (IC à 95 %) *	<b>-0,4 [-2,8 ; 2,1]</b>		<b>0,6 [-1,2 ; 2,5]</b>		<b>0,8 [-0,6 ; 2,2]</b>	
<b>ARN &lt; 50 copies/mL, n (%)</b>	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	492 / 522 (94)	489 / 523 (93)
Différence (%) (IC à 95 %) *	<b>0,4 [-3,7 ; 4,5]</b>		<b>-3,0 [-6,7 ; 0,7]</b>		<b>0,8 [-2,1 ; 3,7]</b>	
<b>Absence de données virologiques, n (%)</b>	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	21 (4,0)	29 (5,5)
<u>Raisons</u>						
- Sortie de l'étude en raison d'évènement indésirable ou du décès, n (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	9 (1,7)	13 (2,5)
- Sortie de l'étude pour d'autres raisons, n (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	12 (2,3)	16 (3,1)
- Données manquantes dans l'intervalle de l'analyse, mais poursuite de l'étude, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

\* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.

N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance

## 07.3 Résistance (données issues des RCP et de l'EPAR<sup>5</sup>)

### ► Résistance et échecs virologiques confirmés<sup>6</sup>

Dans l'analyse groupée des études de phase III ATLAS et FLAIR, 7 EVC ont été observés avec CAB + RPV (n=7/591 ; 1,2 %) et 7 EVC avec la trithérapie orale (n=7/591 ; 1,2 %) jusqu'à la semaine 48. Un patient en EVC dans FLAIR n'avait jamais reçu d'injection.

Dans le groupe CAB + RPV (analyse groupée), 6/591 (1,0 %) patients ont développé une résistance : 6/591 (1,0 %) et 4/591 (0,7 %) ont eu respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (soit 6/7 des patients en échec ; 86%) et/ou cabotégravir (4/7 des patients en échec ; 57%).

Dans l'étude FLAIR, il a été rapporté entre la semaine 48 et 96 un autre EVC dans le groupe CAB+RPV (semaine 48) et dans le groupe trithérapie orale (semaine 64).

Dans l'étude ATLAS-2M, pendant laquelle les patients recevaient tous la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP, 10 patients ont satisfait les critères d'EVC jusqu'à la semaine 48 :

- 8/522 (1,5 %) dans le groupe recevant le traitement tous les 2 mois ;
- 2/523 (0,4 %) dans le groupe recevant le traitement tous les mois.

Dans 7/10 cas, l'EVC est survenu au cours des 24 premières semaines, et dans 7/10 cas les patients n'étaient pas pré-exposés à cette bithérapie.

Dans le groupe recevant le traitement tous les 2 mois (8 EVC), respectivement 6 (1,1%) et 5 (1,0%) patients avaient des mutations associées à une résistance à la rilpivirine au moment de l'échec (soit 6/8 des patients en échec ; 75%) et/ou au cabotégravir (soit 5/8 des patients en échec ; 62,5%).

Dans le groupe recevant le traitement 1 fois par mois, 2/523 (0,4 %) des patients en échec ont développé une résistance : 1/523 (0,2 %) et 2/523 (0,4 %) ont eu respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (soit 1/2 des patients en échec ; 50%) et/ou mutations associées à une résistance au cabotégravir (soit 2/2 des patients en échec ; 100%).

Selon les informations du laboratoire, parmi les 16 patients en EVC sous CAB+RPV, 3 ont ensuite reçu un traitement incluant le dolutégravir, les 13 autres une thérapie comprenant un IP. Les patients en échec virologique ayant eu un test phénotypique (n=13/16) présentaient tous un virus qui restait phénotypiquement sensible au dolutégravir.

### ► Caractéristiques à l'inclusion associées à un échec virologique

« Des analyses multivariées post-hoc des études de phase III groupées (ATLAS, FLAIR et ATLAS-2M), incluant les données de 1 039 adultes infectés par le VIH sans exposition antérieure à cabotégravir plus rilpivirine, ont été réalisées afin d'examiner l'influence des caractéristiques des participants et des caractéristiques virologiques à l'inclusion, le schéma posologique et les concentrations plasmatiques du médicament en post-inclusion en cas d'échec virologique confirmé (EVC), l'aide d'un modèle de régression avec procédure de sélection des covariables. Jusqu'à la semaine 48, sur les 1 039 participants à ces études, 13 d'entre eux (1,25 %) ont eu un EVC sous rilpivirine plus cabotégravir.

Quatre covariables étaient associées de façon significative ( $P < 0,05$  pour chaque odds ratio corrigé) à un risque accru d'EVC : mutations associées à une résistance à la rilpivirine à l'inclusion, identifiées par un test génotypique sur l'ADN proviral, VIH-1 de sous-type A6/A1 (associé au polymorphisme L74I dans l'intégrase), concentration résiduelle en rilpivirine 4 semaines après l'injection initiale, IMC d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> (associé à la pharmacocinétique du cabotégravir). Les autres covariables, notamment l'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou d'autres sous-types viraux (non A6/A1), n'étaient pas associées de façon significative à un EVC.

<sup>5</sup> 15 October 2020. EMA/586324/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report VOCABRIA. Procedure No. EMEA/H/C/004976/0000.

15 October 2020. EMA/CHMP/455298/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report REKAMBYS. Procedure No. EMEA/H/C/005060/0000.

<sup>6</sup> L'échec virologique confirmé (EVC) était défini par 2 mesures consécutives d'ARN du VIH-1 dans le plasma  $\geq 200$  c/mL après avoir observé une suppression  $< 200$  c/mL.



Aucune caractéristique présente à l'inclusion, prise isolément, n'était prédictive d'un échec virologique. Cependant, une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes présentes à l'inclusion a été associée à un risque accru d'EVC : des mutations de résistance à la rilpivirine, le sous-type A6/A1 du VIH-1 ou l'IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (cf. tableau ci-après) ».

**Tableau 11. Résultats à la semaine 48 selon la présence de caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance associées à la rilpivirine, sous-type A6/A1<sup>1</sup> et IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>**

Caractéristiques à l'inclusion (nombre)	Succès virologique (%) <sup>2</sup>	Echec virologique confirmé (%) <sup>3</sup>
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) <sup>4</sup>
$\geq 2$	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) <sup>5</sup>
<b>TOTAL</b> (IC à 95%)	980/1039 (94,3) (92,74%, 95,65%)	13/1039 (1,25) (0,67%, 2,13%)

<sup>1</sup> Classification du sous-type A1 ou A6 du VIH-1 basée sur le panel de la Bibliothèque nationale de Los Alamos issu de la base de données de séquences du VIH (Juin 2020)

<sup>2</sup> Basé sur l'algorithme Snapshot de la FDA : ARN <50 copies/mL.

<sup>3</sup> Défini par deux mesures consécutives d'ARN du VIH > 200 copies/mL.

<sup>4</sup> Valeur prédictive positive (VPP) <1% ; Valeur prédictive négative (VPN) 98% ; sensibilité 8% ; spécificité 74%

<sup>5</sup> VPP 26% ; VPN 99,6% ; sensibilité 69% ; spécificité 97,5%

Source : RCP VOCABRIA et REKAMBIS

La nécessité de prendre en compte ces caractéristiques associées à un échec virologique est mentionnée à la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des RCP de VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine).

## 07.4 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les 3 études de façon exploratoire au travers de multiples scores :

- 2 scores spécifiques au VIH : HAT-QoL (HIV/AIDS Targeted Quality of Life) et HIVTSQs (HIV Treatment Satisfaction Status Questionnaire) ;
- 4 scores génériques : score PIN (Perception of INjection Questionnaire), score SF-12 (12-Item Short Form Health Survey), score ACCEPT (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire), score NRS (Numeric Rating Scale) et un questionnaire de préférence.

Les résultats de ces évaluations ne permettent pas de conclure quant à l'impact éventuel de cette bithérapie injectable sur la qualité de vie des patients compte tenu de leurs multiples limites : analyses à caractère exploratoire, absence de différences minimales cliniquement pertinentes pré-spécifiées et caractère ouvert des études, source de biais pour l'évaluation de ces critères de nature subjectives. A noter néanmoins que :

- pour chacune des échelles évaluées, les différences entre les groupes bithérapie injectable et poursuite de la trithérapie conventionnelle pouvaient varier selon l'étude (FLAIR ou ATLAS), ce qui a notamment été observé pour le score de satisfaction patient HIVTSQs ;
- les questionnaires de préférence patients ont mis en évidence une nette préférence des patients pour la bithérapie injectable par rapport à leur trithérapie orale antérieure dans les études FLAIR et ATLAS, de même que pour le schéma en 1 injection tous les 2 mois par rapport au schéma en 1 injection mensuelle dans l'étude ATLAS-2M.

## 07.5 Tolérance

### 7.5.1 Données issues des études cliniques

L'analyse principale de la tolérance chez les patients virologiquement contrôlés par une trithérapie orale sont issues des données à 48 semaines de la phase d'entretien des études ATLAS et FLAIR, comparant la bithérapie injectable cabotégravir + rilpivirine (CAB LP + RPV LP) à la poursuite d'une trithérapie, et de l'étude ATLAS-2M, comparant les deux schémas de la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP (administration 1x/mois versus 1x/tous les 2 mois). Les données issues de la phase d'instauration orale nécessaire à la mise en place du traitement par CAB LP + RPV LP ont été incluses dans cette analyse.

Des données de tolérance non publiées à 96 semaines de l'étude FLAIR ont par ailleurs été présentées succinctement par le laboratoire.

#### 7.5.1.1 Données groupées des études de phase III ATLAS et FLAIR

Pendant la phase d'entretien de 48 semaines, 1 182 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement : 591 la bithérapie IM (durée d'exposition moyenne : 56,0 semaines) et 591 une trithérapie (durée d'exposition moyenne : 53,6 semaines).

Un total de 14 682 injections de CAB LP + RPV LP a été réalisé durant la phase d'entretien.

#### Profil général de tolérance

Après 48 semaines de traitement, 561 patients (95%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/mois versus 445 patients (75%) dans le groupe trithérapie orale (cf. tableau ci-dessous).

**Tableau 1. Etudes FLAIR et ATLAS : résumé des événements indésirables à 48 semaines (population de tolérance, phase d'entretien)**

	FLAIR		ATLAS		Données combinées	
	CAB LP + RPV LP x1/mois (N=283)	Poursuite trithérapie (N=283)	CAB LP + RPV LP x1/mois (N=308)	Poursuite trithérapie (N=308)	CAB LP + RPV LP x1/mois (N=591)	Poursuite trithérapie (N=591)
<b>Nombre de patients (%) ayant présenté au moins un</b>						
<b>EI</b>	267 (94)	225 (80)	294 (95)	220 (71)	561 (95)	445 (75)
<b>EI Grade 3 à 5</b>	31 (11)	11 (4)	35 (11)	24 (8)	66 (11)	35 (6)
<b>EI lié au traitement</b>	236 (83)	28 (10)	255 (83)	8 (3)	491 (83)	36 (6)
<b>EI Grades 3 à 5 liés au traitement</b>	14 (5)	0	14 (5)	1 (<1)	28 (5)	1 (<1)
<b>EI ayant conduit à l'arrêt du traitement</b>	9 (3)	4 (1)	13 (4)	5 (2)	22 (4)	9 (2)
<b>EIG</b>	18 (6)	12 (4)	13 (4)	14 (5)	31 (5)	26 (4)
<b>EIG lié au traitement</b>	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
<b>Décès</b>	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes CAB LP + RPV LP/1 mois et trithérapie orale ont été : réaction au site d'injection (83% versus 0%), rhinopharyngite (18% versus 15%) et infection des voies respiratoires supérieures (12% versus 9%).

En dehors des réactions au site d'injection, les principaux EI pour lesquels il est apparu une incidence plus élevée sous bithérapie IM ont été : hémorroïdes (3% vs <1%), fièvre (7% vs 2%), vertiges (4% vs 1%), fatigue (5% vs 2%), céphalées (12% vs 6%), nausées (5% vs 3%), diarrhée (9% vs 3%) et douleur dorsale (7% vs 4%) (cf. tableau ci-dessous).

**Tableau 2. Etudes FLAIR et ATLAS – Evènements indésirables les plus fréquents à 48 semaines (incidence ≥5%, population de tolérance, phase d'entretien)**

	FLAIR		ATLAS		Données combinées	
	CAB LP + RPV LP x1/mois (N=283)	Poursuite trithérapie (N=283)	CAB LP + RPV LP x1/mois (N=308)	Poursuite trithérapie (N=308)	CAB LP + RPV LP x1/mois (N=591)	Poursuite trithérapie (N=591)
<b>Au moins 1 EI, n (%)</b>	267 (94)	225 (80)	294 (95)	220 (71)	561 (95)	445 (75)
Douleur au site d'injection	227 (80)	0	231 (75)	0	458 (77)	0
Rhinopharyngite	56 (20)	48 (17)	52 (17)	42 (14)	108 (18)	90 (15)
Infection des voies respiratoires supérieures	38 (13)	28 (10)	32 (10)	25 (8)	70 (12)	53 (9)
Céphalées	39 (14)	21 (7)	34 (11)	17 (6)	73 (12)	38 (6)
Diarrhées	32 (11)	25 (9)	22 (7)	15 (5)	54 (9)	40 (7)
Nodule au site d'injection	44 (16)	0	37 (12)	0	81 (14)	0
Grippe	25 (9)	20 (7)	17 (6)	14 (5)	42 (7)	34 (6)
Induration au site d'injection	38 (13)	0	30 (10)	0	68 (12)	0
Douleur dorsale	22 (8)	13 (5)	21 (7)	10 (3)	43 (7)	23 (4)
Fièvre	22 (8)	4 (1)	21 (7)	9 (3)	43 (7)	13 (2)
Déficience en vitamine D	23 (8)	13 (5)	8 (3)	12 (4)	31 (5)	25 (4)
Infection virale des voies respiratoires	13 (5)	12 (4)	11 (4)	17 (6)	24 (4)	29 (5)
Toux	10 (4)	12 (4)	16 (5)	14 (5)	26 (4)	26 (4)
Gonflement au site d'injection	23 (8)	0	23 (7)	0	46 (8)	0
Nausée	16 (6)	11 (4)	14 (5)	5 (2)	30 (5)	16 (3)
Pharyngite	15 (5)	9 (3)	8 (3)	12 (4)	23 (4)	21 (4)
Fatigue	7 (2)	8 (3)	22 (7)	6 (2)	29 (5)	14 (2)
Gastroentérite	15 (5)	11 (4)	5 (2)	10 (3)	20 (3)	21 (4)
Sensations vertigineuses	15 (5)	3 (1)	9 (3)	5 (2)	24 (4)	8 (1)
Hémorroïdes	16 (6)	3 (1)	4 (1)	2 (<1)	20 (3)	5 (<1)
Prurit au site d'injection	16 (6)	0	7 (2)	0	23 (4)	0

En excluant les réactions au site d'injection, l'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été de 28% dans le groupe CAB LP + RPV LP versus 6% dans le groupe trithérapie orale. Aucun EI n'a été rapporté chez plus de 4% des patients. Les EI de grade 2 à 4 sous bithérapie IM considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été les céphalées, la diarrhée, la fatigue et la fièvre, tous avec une incidence <1%.

### EI graves

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI grave (EIG) au cours de la phase d'entretien a été similaire dans les deux groupes (5% versus 4%).

Deux EIG ont été considérés comme liés au traitement : un cas de monoarthrite du genou dans le groupe CAB LP + RPV LP et un cas d'idées suicidaires dans le groupe trithérapie orale.

Après 48 semaines, aucun décès n'a été rapporté dans le groupe CAB LP+RPV LP et 2 décès considérés comme non liés au traitement ont été rapportés dans le groupe trithérapie orale.

### EI ayant conduit à l'arrêt du traitement

Un total de 22 patients (4%) dans le groupe CAB LP + RPV LP et 9 patients (2%) dans le groupe trithérapie orale ont rapporté des EI autre qu'une réaction au site d'injection ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les EI les plus fréquents appartenaient aux SOC « infections et infestations » (n=9 [8 hépatites virales aiguës et 1 hépatite A aiguë avec syphilis secondaire] *versus* n=0) et « troubles du système nerveux » (n=3 patients [1 céphalées et 2 déficit de mémoire] *versus* n=4 [amnésie, trouble de l'attention, sensations vertigineuses, dysarthrie]). Deux autres patients ont arrêté le traitement pour une intolérance aux injections sans précision.

Un total de 6 patients (1%) a rapporté 10 EI de type réaction au site d'injection ayant conduit à l'arrêt du traitement, dont 8 cas de douleur au site d'injection (6 de grade 2 ; 2 de grade 3), 1 cas de nodule au site d'injection (grade 2) et 1 cas de gonflement au site d'injection (grade 2).

## **EI d'intérêt particulier pour la bithérapie CAB LP + RPV LP**

### Réactions au site d'injection

Un total de 489 patients (84%) a rapporté des réactions au site d'injection, dont les plus fréquentes ont été douleur (77%), nodules (14%), induration (12%), œdème (8%), érythème (4%) et prurit (4%). La plupart étaient résolus dans les 14 jours (94%), après une durée médiane de 3 jours. Leur incidence a diminué au fil du temps.

Aucune réaction au site d'injection de grade 4 ou 5 n'a été rapportée et aucune n'était considérée comme un EIG. La majorité était de grade 1 (75%) ou 2 (36%). Moins de 1% ont conduit à l'arrêt du traitement.

### Hypersensibilité

Aucun cas d'hypersensibilité n'a été rapporté au cours de ces études.

### Rash

Un rash cutané a été rapporté par 23 patients sous bithérapie CAB LP + RPV LP et par 14 sous trithérapie orale. Tous ces EI ont été non graves et aucun n'a pas conduit à l'arrêt du traitement. Dix de ces EI ont été considérés comme liés au traitement dont 9 dans le groupe CAB LP + RPV LP.

### Hépatotoxicité

Quatorze patients ont eu des valeurs biologiques hépatiques répondant aux critères d'arrêt du traitement (11 dans le groupe CAB+RPV, 3 dans le groupe trithérapie orale). Tous ces patients avaient une hépatite virale aiguë, aucun de ces EI n'a été considéré comme une lésion hépatique médicamenteuse (DILI) induite par la bithérapie CAB LP + RPV LP.

### Prolongation de l'intervalle QT

Dans l'étude ATLAS, 3 EI « QT prolongé à l'électrocardiogramme » ont été rapportés dans le groupe CAB LP + RPV LP (2 de grade 1 et 1 de grade 2), dont 2 considérés comme étant liés au traitement. L'intervalle QT corrigé était inférieur à 500 msec dans les 3 cas.

Dans l'étude FLAIR, 1 patient du groupe CAB LP + RPV LP a rapporté un EI de « anomalie de repolarisation », de grade 1, considéré comme non lié au traitement. L'intervalle QT corrigé était < 500msec. Un EI « QT prolongé à l'électrocardiogramme » a par ailleurs été rapporté dans le groupe trithérapie oral (QT corrigé <500 msec).

### Evènements neuropsychiatriques

L'incidence d'idée/comportement suicidaire et de dépression ont été similaires sous CAB LP + RPV LP et trithérapie orale (respectivement <1% versus <1% et 3% versus 2%). L'incidence de l'anxiété a été respectivement de 5% versus 3%. Ces différents EI ont conduit à l'arrêt de l'étude pour 2 patients des groupes CAB LP + RPV LP et 4 des groupes trithérapie orale.

Des troubles du sommeil ont été rapportés par 6% des patients sous CAB LP + RPV LP et par 4% de ceux sous trithérapie orale. Chez 15/38 patients du groupe CAB + RPV et 4/21 patients du groupe trithérapie, les EI de troubles du sommeil ont été considérés comme liés au médicament à l'étude. Aucun événement neuropsychiatrique grave tel qu'une psychose n'a été considéré comme lié à la bithérapie CAB LP + RPV LP.

## **Données à 96 semaines de l'étude FLAIR**

Le laboratoire a fourni les données après 96 semaines de traitement (phase d'entretien) de l'étude FLAIR, données non publiées ni présentées dans le rapport d'étude, l'EPAR ou le RCP. D'après le laboratoire, entre la semaine 48 (analyse principale) et la semaine 96, 6 nouveaux patients ont arrêté l'étude en raison d'un EI dans le groupe CAB LP +RPV LP x/1 mois (2 cas de dépression considérés comme liés au traitement, 1 cas d'hépatite A, 1 cas d'hépatite C et 2 cas de réactions au site d'injection). Il n'a pas été rapporté d'EI grave considéré comme lié au traitement ni de réaction d'hypersensibilité avec CAB LP + RPV LP x/1 mois.

### **7.5.1.2 Etude de phase III ATLAS-2M**

L'analyse principale de la tolérance repose sur les données de la phase d'entretien à 48 semaines (1045 patients : n=522 pour le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois et n=523 pour le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois). Pour rappel, plus d'un tiers (37%) des patients inclus dans cette étude avaient déjà été exposés à cette bithérapie en injections mensuelles dans le cadre de l'étude ATLAS.

Plus de 98% des patients ont respecté le calendrier de traitement/visite (fenêtre autorisée de +/- 7 jours).

### Profil général de tolérance

Après 48 semaines de traitement, l'incidence des EI a été comparable entre les deux groupes de traitement : 91% dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois versus 92% dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois (cf. tableau ci-dessous).

**Tableau 3. Etude ATLAS-2M : résumé des événements indésirables (cut-off du 6 juin 2019, population de tolérance – phase d'entretien)**

	CAB LP + RPV LP/2 mois (N=522)	CAB LP + RPV LP/1 mois (N=523)
<b>Nombre de patients (%) ayant rapporté au moins un</b>		
<b>EI</b>	473 (91)	482 (92)
<b>EI lié au traitement</b>	400 (77)	399 (76)
<b>EI de grade 2 à 5</b>	272 (52)	287 (55)
<b>EI grade 2 à 5 lié au traitement</b>	156 (30)	164 (31)
<b>EI ayant conduit à l'arrêt du traitement</b>	12 (2)	13 (2)
<b>EI lié au traitement ayant conduit à son arrêt</b>	8 (2)	11 (2)
<b>EIG</b>	27 (5)	19 (4)
<b>EIG lié au traitement</b>	3 (<1)	1 (<1)
<b>Décès</b>	1 (<1)	0
<b>Décès lié au traitement</b>	0	0

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été comparables dans les deux groupes. Certains EI ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant une administration mensuelle en comparaison au groupe recevant une administration tous les 2 mois : nodule au site d'injection, infection des voies respiratoires supérieures, fièvre, toux, gastroentérite, pharyngite et fatigue (cf. tableau ci-dessous).

**Tableau 4. Etude ATLAS-2M – Événements indésirables les plus fréquents (incidence ≥5% dans l'un des bras de traitement) (cut-off du 6 juin 2019, population de tolérance – phase d'entretien)**

	CAB LP + RPV LP/2 mois (N=522)	CAB LP + RPV LP/1 mois (N=523)
<b>Nombre de patients (%) ayant présenté au moins un</b>		
<b>EI</b>	473 (91)	482 (92)
Douleur au site d'injection	371 (71)	363 (69)
Rhinopharyngite	71 (14)	74 (14)
Nodule au site d'injection	54 (10)	89 (17)
Infection des voies respiratoires supérieures	50 (10)	71 (14)
Induration au site d'injection	41 (8)	39 (7)
Inconfort au site d'injection	36 (7)	41 (8)
Fièvre	28 (5)	44 (8)
Céphalées	35 (7)	36 (7)
Diarrhée	33 (6)	37 (7)
Œdème au site d'injection	32 (6)	27 (5)
Douleur dorsale	28 (5)	29 (6)
Prurit au site d'injection	27 (5)	25 (5)
Toux	17 (3)	29 (6)
Fatigue	13 (2)	33 (6)
Gastroentérite	16 (3)	28 (5)
Pharyngite	16 (3)	28 (5)

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été comparable entre les deux groupes (77% versus 76%). Les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection (70% dans le groupe administration mensuelle versus 68% dans le groupe administration tous les 2 mois). Les

autres EI de réaction au site d'injection considérés comme liés au traitement incluaient nodule (10% versus 17%), induration (8% versus 7%), inconfort (7% versus 8%), gonflement (6% versus 5%) et prurit (5% dans chaque groupe).

### **EI graves**

Après 48 semaines de traitement, l'incidence des EIG a été comparable entre les deux groupes de traitement (5% et 4%), dont 6 ayant conduit à l'arrêt du traitement (3 dans chaque groupe).

Un EIG considéré comme lié au traitement a été rapporté par 3 patients du groupe CAB LP + RPV LP/2 mois (abcès au site d'injection, présyncope et injection partielle IV suspectée pour RPV et pancréatite aigüe) et 1 patient du groupe CAB LP + RPV LP/1 mois (hypersensibilité et injection partielle IV suspectée pour RPV). Deux de ces EIG ont conduit à l'arrêt du traitement (hypersensibilité et abcès).

Deux décès sont survenus pendant l'étude, dont 1 survenu lors de la phase de sélection (avant le traitement donc exclu de la population de tolérance). Le patient décédé lors de la phase d'entretien était dans le bras CAB LP + RPV LP/2 mois. Son décès est survenu 98 jours après l'administration de la dernière dose de traitement, en raison d'un sepsis résultant des complications d'une pancréatite aigüe rapportée lors de la phase d'entretien.

### **EI ayant conduit à l'arrêt du traitement**

Le taux d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été comparable les 2 groupes (2%) à 48 semaines. Trois (< 1%) patients du groupe CAB LP + RPV LP/2 mois et 4 (<1%) patients du CAB LP + RPV LP/1 mois ont arrêté le traitement en raison d'une réaction au site d'injection. A l'exception de ces cas et des EI fatigue, rêves anormaux et hyperhidrose (tous rapportés dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois), les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 patient par groupe au maximum.

### **EI d'intérêt particulier pour la bithérapie CAB LP + RPV LP**

#### Réactions au site d'injection

Les données présentées dans le rapport d'étude ont porté sur les réactions au site d'injection (RSI) considérées comme liées au traitement (incidence de 74% dans chaque groupe), qui ont représenté 98% des RSI rapportées.

Les RSI les plus fréquentes ( $\geq 5\%$ ) ont été la douleur au site d'injection (72% des patients du groupe CAB LP + RPV LP/2 mois et 70% des patients du groupe CAB LP + RPV LP/1 mois), les nodules (10% versus 17%), les indurations (8% dans chaque groupe), l'inconfort (7% versus 8%), le gonflement (6% versus 5%) et le prurit (5% dans chaque groupe). L'incidence des RSI a diminué au fil du temps.

La durée médiane de ces réactions a été de 3 jours. La plupart se sont résolues dans les 7 jours (86% pour les 2 groupes), mais une durée médiane supérieure à 14 jours a été rapportée plus fréquemment dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois (15% versus 10%).

Aucune RSI n'a été de grade 4 ou 5 et un cas grave a été rapporté dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois.

Au total, 1 % patients du groupe CAB LP + RPV LP/2 mois (n=6) et 2 % (n=11) des patients du groupe CAB LP + RPV LP/1 mois ont arrêté l'étude en raison de l'intolérabilité des injections, en notant que pour respectivement 1 et 5 patients le motif de l'arrêt rapporté était le retrait de consentement. Pour les 5 autres patients de chaque groupe (<1%), le motif de l'arrêt était l'EI.

#### Hypersensibilité

Un total de 5 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois et 6 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois a rapporté un EI de type hypersensibilité. Tous étaient de grade 1 ou 2, à l'exception d'un EI qui était de grade 3 et considéré comme grave dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois. Ce cas grave et un second cas non grave survenu dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois ont été considérés comme possiblement liés au traitement et ont conduit à la sortie de l'étude.

#### Rash

Un rash cutané a été rapporté par 11 patients sous bithérapie tous les 2 mois et par 21 sous bithérapie mensuelle, tous non graves. Trois ont été considérés comme liés au traitement et 1 a conduit à l'arrêt de l'étude dans le groupe bithérapie tous les 2 mois.

### Hépatotoxicité

Un cas de lésion hépatique médicamenteuse (DILI : drug induced liver injury) possiblement induite par la bithérapie CAB LP + RPV LP a été rapportée au cours de la phase d'instauration orale, aucune pendant la phase injectable. Quatre autres patients ont eu des paramètres biologiques hépatiques répondant aux critères d'arrêt du traitement (2 dans chaque groupe), dont 3 qui avaient une hépatite virale aiguë et un 4<sup>ème</sup> une DILI possiblement liée à un autre traitement interdit.

### Prolongation de l'intervalle QT

Aucun cas d'intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme n'a été rapporté.

### Evénements neuropsychiatriques

L'incidence globale des EI neuropsychiatriques a été de de 11% dans chaque groupe, avec un arrêt du traitement à l'étude pour 3 patients (< 1%) du groupe bithérapie mensuelle. Les plus fréquents ont été les troubles du sommeil (4% dans le groupe bithérapie tous les 2 mois versus 7% dans le groupe bithérapie mensuelle), l'anxiété (4% versus 3%) et la dépression (2% versus 3%). Un EI considéré comme possiblement lié au traitement a été rapporté par respectivement 2% (n=13) et 3% (n=18).

### **7.5.1.3 Données issues de la phase d'instauration orale des études de phase III**

Pendant la période d'instauration de traitement par voie orale, les patients recevaient 1 comprimé de 30 mg de cabotégavir et 1 comprimé de rilpivirine 25 mg pendant 4 semaines.

### **Etudes FLAIR et ATLAS**

Au cours de l'étude FLAIR, 34% des patients recevant cette bithérapie orale ont rapporté au moins 1 EI, presque exclusivement de grade 1 ou 2. Les EI les plus fréquents ont été la diarrhée (n=9 ; 3 %), la carence en vitamine D (n=12 ; 4 %) et les maux de tête (n=8 ; 3 %). Trois patients ont rapporté 1 EIG (entérocolite, pyrexie, hépatite A), tous considérés comme non liés au traitement.

Au cours de l'étude ATLAS, 30% des patients ont rapporté au moins 1 EI pendant la phase d'instauration, presque exclusivement de grade 1 ou 2. Les EI les plus fréquents ont été la rhinopharyngite (4 %), les céphalées (3 %), l'infection des voies urinaires (2 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (2 %), les nausées (2 %) et l'insomnie (2 %). Un patient a rapporté 1 EIG (avortement manqué).

Au total sur ces deux études, 7 patients (5 patients dans l'étude FLAIR et 2 patients dans l'étude ATLAS) ont arrêté le traitement par CAB LP + RPV LP en raison d'un EI (étude FLAIR : hépatite C aiguë, hépatite A et élévation des transaminases considérés comme non liés au traitement ; étude ATLAS : maux de tête considérés comme liés au traitement et dépression suicidaire). Aucun patient n'a arrêté le traitement par CAB + RPV en raison d'une réaction d'hypersensibilité.

### **Etude ATLAS-2M**

Au cours de l'étude ATLAS-2M, 28% des patients recevant cette bithérapie orale ont rapporté au moins 1 EI presque exclusivement de grade 1 ou 2. Cinq patients ont rapporté 1 EIG.

Quatre cas d'anomalies hépatobiliaires, tous dans le groupe administration 1x/mois, ont été rapportés pendant la phase d'instauration orale, dont 1 cas de de possible lésion hépatique médicamenteuse.

Quatre patients ont arrêté le traitement oral en raison d'un EI, dont 3 en raison d'EI considérés comme liés au traitement (asthénie, fatigue/dépression et possible lésion hépatique médicamenteuse).

Aucun cas d'hypersensibilité n'at été rapporté pendant la phase orale. Un patient a dû arrêter le traitement en raison de lésions cutanées qui ont été considérées comme non liées au traitement.

## **7.5.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le résumé des risques du PGR de REKAMBYS (rilpivirine) (version 1.5) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	
<b>Risques importants potentiels</b>	- Erreurs médicamenteuses
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation pendant la grossesse

Les activités additionnelles de pharmacovigilance incluent la mise en place de 4 études post-autorisation observationnelles (cf. paragraphe 07.8 « programme d'études »).

### 7.5.3 Données issues du RCP

#### « 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans les études avec une administration mensuelle étaient les réactions au site d'injection (jusqu'à 84%), les céphalées (jusqu'à 12%) et la fièvre<sup>4</sup> (10%).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans l'étude ATLAS-2M avec une administration tous les 2 mois étaient les réactions au site d'injection (76%), les céphalées (7%) et la fièvre<sup>4</sup> (7%).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour la rilpivirine et/ou le cabotégravir sont présentés par classe de système d'organe (CSO) et par fréquence (voir Tableau 6). Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tableau 5. Tableau récapitulatif des effets indésirables<sup>1</sup>**

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	EI pour le traitement rilpivirine + cabotégravir
Affections du système sanguin et lymphatique	Fréquent	Diminution du taux de globules blancs <sup>2</sup> , diminution de l'hémoglobine <sup>2</sup> , diminution du taux de plaquettes <sup>2</sup>
Affections du système	Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire <sup>2</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du cholestérol total (à jeun) <sup>2</sup> , augmentation du cholestérol LDL (à jeun) <sup>2</sup>
	Fréquent	Diminution de l'appétit <sup>2</sup> , augmentation des triglycérides (à jeun) <sup>2</sup>
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, anxiété, rêves anormaux, insomnie, troubles du sommeil <sup>2</sup> , humeur dépressive <sup>2</sup>
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence, réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Augmentation de l'amylase pancréatique <sup>2</sup>
	Fréquent	Nausées, vomissements, douleur abdominale <sup>2</sup> , flatulence, diarrhée, gêne abdominale <sup>2</sup> , sécheresse de la bouche <sup>2</sup> , augmentation de la lipase <sup>2</sup>
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée <sup>4</sup>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection (douleur et gêne, nodule, induration), fièvre <sup>5</sup>
	Fréquent	Réactions au site d'injection (gonflement, érythème, prurit, ecchymose, sensation de chaleur, hématome), fatigue, asthénie, malaise
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection (cellulite, abcès, anesthésie, hémorragie, changement de couleur)
Investigations	Fréquent	Augmentation du poids
	Peu fréquent	Augmentation des transaminases, augmentation de la bilirubine sanguine

<sup>1</sup> La fréquence des EI identifiés est basée sur tous les cas rapportés de survenue d'événements et ne se limite pas à ceux considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés.

<sup>2</sup> Effets indésirables additionnels observés avec la rilpivirine orale dans d'autres études.



<sup>3</sup> Douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : douleur abdominale, douleur de la partie supérieure de l'abdomen.

<sup>4</sup> Eruption cutanée inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.

<sup>5</sup> Fièvre comprend le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : fièvre, sensation de chaud, température augmentée.

### Description de certains effets indésirables

#### *Réactions locales au site d'injection (RSI)*

Jusqu'à 1 % des sujets ont arrêté le traitement par la rilpivirine injectable et le cabotégravir injectable en raison de RSI.

Les réactions au site d'injection étaient généralement d'intensité légère (grade 1, chez 70 %-75 % des sujets) ou modérée (grade 2, chez 27 %-36 % des sujets). 3 à 4 % des patients ont présenté des RSI sévères (grade 3). La durée médiane des événements de RSI était de 3 jours. Le pourcentage de patients signalant des RSI a diminué au fil du temps.

#### *Augmentation du poids corporel*

A la semaine 48, dans les études de phase 3 FLAIR et ATLAS, les patients ayant reçu de la rilpivirine plus du cabotégravir présentaient une prise de poids médiane de 1,5 kg ; les patients du groupe ayant continué leur traitement antirétroviral en cours (TAC) présentaient une prise de poids médiane de 1,0 kg (analyse groupée).

Dans chacune des études FLAIR et ATLAS, la prise de poids médiane était respectivement de 1,3 kg et 1,8 kg dans les bras rilpivirine plus cabotégravir, contre 1,5 kg et 0,3 kg dans les bras TAC.

A la semaine 48, dans ATLAS-2M, la prise de poids médiane dans les bras d'administration mensuelle et tous les 2 mois de rilpivirine + cabotégravir était de 1,0 kg.

#### *Modifications des tests biologiques*

Des transaminases (ALAT/ASAT) augmentées ont été observées chez les sujets recevant rilpivirine plus cabotégravir au cours des études cliniques. Ces élévations étaient principalement imputables à une hépatite virale aiguë. Quelques sujets sous traitement par rilpivirine orale plus cabotégravir oral ont présenté des élévations des transaminases attribuées à une suspicion d'hépatotoxicité médicamenteuse ; ces changements ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

De faibles augmentations, non progressives, de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées avec le traitement par rilpivirine plus cabotégravir. Ces changements ne sont pas considérés. »

## **07.6** Données d'utilisation

De février 2017 à octobre 2020, 20 demandes d'ATU de cohorte ont été approuvées par l'ANSM pour un traitement par l'association VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine), 12 patients sont actuellement en cours de traitement et 5 en attente de débiter leur traitement.

## **07.7** Résumé & discussion

L'association libre VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine) est la première bithérapie injectable (voie intramusculaire), à libération prolongée, disposant d'une AMM pour le traitement du VIH-1, uniquement chez les patients adultes virologiquement contrôlés. Elle associe :

- un nouvel inhibiteur de l'intégrase (INI), analogue structurel du dolutégravir : le cabotégravir (CAB),
- un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) : la rilpivirine (RPV).

L'évaluation de son efficacité et de sa tolérance repose essentiellement sur 3 études cliniques de phase III ouvertes de non-infériorité ayant inclus des patients virologiquement contrôlés sans antécédent d'échec ou de résistance connu aux INI ou aux INNTI. Deux de ces études ont été conduites *versus* la poursuite d'une trithérapie orale (études de switch) et une a comparé le schéma d'administration mensuelle au schéma d'administration tous les 2 mois.

Dans l'ensemble de ces études, les patients randomisés dans le groupe bithérapie injectable débutaient leur traitement par une phase d'instauration orale de 4 semaines pendant laquelle ils recevaient cette bithérapie CAB + RPV sous forme de comprimés, afin d'évaluer la tolérance du cabotégravir et de la rilpivirine avant l'administration du traitement injectable à action prolongée. Les données recueillies au cours de cette phase d'instauration ont été prises en compte pour l'analyse comparative des traitements.

## ► Efficacité

### **Passage à la bithérapie injectable 1x/mois versus poursuite de la trithérapie orale (études FLAIR et ATLAS)**

Au total, 1 184 patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) par une trithérapie orale ont été randomisés dans les études, soit pour poursuivre la trithérapie orale (591 patients : 308 dans l'étude ATLAS et 283 dans l'étude FLAIR), soit pour passer à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP en association libre 1x/mois (591 patients : 308 dans l'étude ATLAS et 283 dans l'étude FLAIR).

Les patients inclus dans l'étude ATLAS étaient virologiquement contrôlés et stables sous trithérapie orale depuis au moins 6 mois (2 INTI + INI ou INNTI ou IP boosté). Ceux inclus dans l'étude FLAIR étaient naïfs et ont eu pendant 20 semaines une trithérapie à base de dolutégravir (ABC/DTG/3TC) dans le cadre de l'étude, puis seuls ceux virologiquement contrôlés étaient éligibles à la randomisation dans la phase contrôlée.

Au total, la majorité des patients inclus dans ces études étaient âgés de moins de 50 ans et de sexe masculin (68% et 78% dans les 2 études respectivement). Plus de 70% des patients étaient asymptomatiques (stade 1 de la classification CDC), avec un taux médian de cellules CD4+ compris entre 625 et 650 cellules/mm<sup>3</sup> environ selon l'étude et supérieur à 500 cellules/mm<sup>3</sup> pour plus de 70% des patients.

Les arrêts prématurés ont été comparables entre les deux groupes dans l'étude FLAIR (9% dans le groupe changement vers la bithérapie injectable versus 8% dans celui poursuite de la trithérapie orale), mais plus élevé dans le groupe ayant changé pour la bithérapie injectable dans l'étude ATLAS (8,4% versus 5,8%). Dans ces deux études, les arrêts dans le groupe bithérapie injectable étaient principalement liés à la survenue d'un événement indésirable.

Après 48 semaines de traitement, la non-infériorité du changement vers la bithérapie injectable cabotégravir + rilpivirine 1x/mois par rapport à la poursuite de la trithérapie orale a été démontrée sur la proportion de patients en échec virologique (critère principal), avec un seuil de non-infériorité prédéfini de 6%, aussi bien dans l'étude ATLAS (1,6% versus 1,0% ; différence ajustée : 0,6 [-1,2 ; 2,5]) que dans l'étude FLAIR (2,1% versus 2,5% ; différence ajustée : -0,4 [-2,8 ; 2,1]). Ces résultats dans la population ITT-E ont été confortés par ceux dans la population PP ainsi que par ceux de l'analyse sur données combinées prévue aux protocoles. Compte tenu du faible nombre de patients en échec virologique, les résultats des analyses en sous-groupes sont difficilement interprétables.

Dans ces deux études, les résultats ont également été en faveur de la non-infériorité du changement vers la bithérapie injectable 1x/mois par rapport à la poursuite de la trithérapie orale sur la proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (critère secondaire), avec un seuil de non-infériorité prédéfini de -10% : 93% versus 95% dans l'étude ATLAS (différence ajustée : -3,0 [-6,7 ; 0,7]) et de l'ordre de 93% dans les deux groupes dans l'étude FLAIR (différence ajustée : 0,4 [-3,7 ; 4,5]). Les résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt ont été globalement cohérents avec ceux dans la population totale. Néanmoins, chez les patients ayant un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm<sup>3</sup> à l'inclusion qui n'ont représenté que 10% de l'effectif total, les résultats ont suggéré un taux de maintien du contrôle virologique plus faible avec la bithérapie injectable qu'avec la poursuite de la trithérapie orale dans l'étude ATLAS (87% versus 96%).

Les résultats à 96 semaines de l'étude FLAIR (durée de la phase comparative) ont été cohérents avec ceux observés à la semaine 48 sur ces deux principaux critères d'évaluation.

### **Bithérapie injectable 1x tous les 2 mois versus 1x/mois (étude ATLAS-2M)**

Au total, 1 045 patients virologiquement contrôlés ont été randomisés et ont reçu la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP 1x/mois (n=522) ou 1x/2 mois (n=523). A 48 semaines, la proportion

d'arrêts prématurés du traitement à l'étude a été comparable entre les deux groupes mais les principaux motifs différaient (schéma 1x/2mois : 7% d'arrêts, essentiellement en raison d'un événement indésirable ou d'un manque d'efficacité ; schéma 1x/mois : 8% d'arrêts, essentiellement en raison d'un EI ou d'un retrait de consentement en raison notamment de la fréquence des visites ou de l'intolérance des injections).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été globalement comparables entre les deux groupes, avec un âge médian de 42 ans, une majorité d'hommes (70%) et 76% de patients asymptomatiques. Le nombre médian de CD4+ à l'inclusion a été de 642 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe 1x/mois et de 688 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe 1x/2mois, avec une minorité dont le taux a été < 350 cellules/mm<sup>3</sup> (6% au total). Environ 37% des patients de chaque groupe avaient déjà été exposés à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP dans le cadre de l'étude ATLAS.

Après 48 semaines de traitement, la non-infériorité du schéma d'administration 1x tous les 2 mois par rapport au schéma d'administration 1x/mois a été démontrée, au seuil prédéfini de 4%, sur la proportion de patients en échec virologique (critère principal) : 1,7% (n=9/522) versus 1,0% (n=5/523), différence ajustée 0,8 [-0,6 ; 2,2]. Compte tenu du faible nombre de patients en échec virologique, les résultats des analyses en sous-groupe sont difficilement interprétables.

Les résultats ont également été en faveur de la non-infériorité sur la proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (critère secondaire), avec un seuil de non-infériorité prédéfini de -10% : 94% *versus* 93%, différence ajustée : 0,8 [-2,1 ; 3,7]. Les résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt ont été globalement cohérents avec ceux dans la population totale.

#### ► **Qualité de vie**

La qualité de vie a été évaluée dans les 3 études au travers de multiples échelles ou questionnaires (7 au total). Les résultats à titre exploratoire de ces évaluations ne permettent pas de conclure sur l'impact de l'association libre VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine) sur ce critère.

#### ► **Facteurs associés à un risque d'échec virologique**

Des analyses multivariées post-hoc des 3 études de phase III groupées incluant les données de 1 039 adultes infectés par le VIH sans exposition antérieure au cabotégravir plus rilpivirine, ont été réalisées afin d'examiner l'influence des caractéristiques cliniques et virologiques des patients à l'inclusion, le schéma posologique et les concentrations plasmatiques du médicament en post-inclusion en cas d'échec virologique confirmé (EVC). Jusqu'à la semaine 48, sur les 1 039 patients inclus, 13 d'entre eux (1,25%) ont eu un EVC sous RPV + CAB. Aucune caractéristique présente à l'inclusion, prise isolément, n'était prédictive d'un échec virologique. Cependant, une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes présentes à l'inclusion a été associée à un risque accru d'EVC : des mutations de résistance à la rilpivirine, le sous-type A6/A1 du VIH-1 ou l'IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. Ces informations apparaissent dans les « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des RCP de VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine).

#### ► **Résistance**

Dans l'analyse groupée des études de phase III ATLAS et FLAIR, 7 échecs virologiques confirmés (EVC) ont été observés avec CAB LP + RPV LP (n=7/591 ; 1,2%) et 7 EVC avec trithérapie orale (n=7/591 ; 1,2 %) jusqu'à la semaine 48. Dans le groupe CAB + RPV (analyse groupée), 6/591 (1,0%) patients avaient une résistance au moment de l'échec : 6/591 (1,0%) et 4/591 (0,7%) avaient respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (soit 6/7 des patients en échec ; 86%) et/ou cabotégravir (4/7 des patients en échec ; 57%).

Dans l'étude ATLAS-2M, 10 patients ont satisfait les critères d'EVC jusqu'à la semaine 48, plus nombreux dans le groupe 1x/tous les 2 mois que dans celui 1x/mois : 1,5% (n=8) versus 0,4% (n=2). Dans 7/10 cas, l'EVC est survenu au cours des 24 premières semaines, et dans 7/10 cas les patients n'avaient pas été pré-exposés à cette bithérapie.

Dans le groupe recevant le traitement tous les 2 mois (8 EVC), respectivement 6 (1,1%) et 5 (1,0%) patients avaient des mutations associées à une résistance à la rilpivirine au moment de l'échec (soit 6/8 des patients en échec ; 75%) et/ou au cabotégravir (soit 5/8 des patients en échec ; 62,5%).

Dans le groupe recevant le traitement 1 fois par mois, 2/523 (0,4%) des patients en échec avaient une résistance : 1/523 (0,2%) et 2/523 (0,4%) ont eu respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (soit 1/2 des patients en échec ; 50%) et/ou mutations associées à une résistance au cabotégravir (soit 2/2 des patients en échec ; 100%).

Parmi les 16 patients en EVC sous CAB+RPV au cours des études de phase III, 3 ont ensuite reçu un traitement incluant le dolutégravir, les 13 autres une thérapie comprenant un IP. Les patients en échec virologique ayant eu un test phénotypique (n=13/16) présentaient tous un virus qui restait phénotypiquement sensible au dolutégravir.

## ► Tolérance

Le profil de tolérance de la bithérapie injectable est marqué par les réactions au site d'injection (RSI), événement indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté au cours des études cliniques : jusqu'à 84% des patients dans les études avec une administration mensuelle et 76% des patients avec une administration tous les 2 mois. Les autres EI les plus fréquents ont été les céphalées (jusqu'à 12% selon l'étude) et la fièvre (jusqu'à 10% selon l'étude). Dans les différentes études, l'incidence des EI graves a été de l'ordre de 5% dans les différents groupes CAB LP + RPV LP, et similaire dans les groupes contrôles.

Dans la très grande majorité des cas la RSI était de type douleur à l'injection, rapportée par plus de 70% des patients dans les études, plus rarement de nodules ou d'induration. Sur l'ensemble de ces 3 études, à 48 semaines seul un cas de RSI a été considéré comme grave. La plupart se sont résolues dans les 7 jours, mais une durée médiane supérieure à 14 jours a été rapportée plus fréquemment dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/mois que dans le groupe 1x tous les 2 mois (15% versus 10%). Au total, 1 % patients du groupe CAB LP + RPV LP tous les 2 mois (n=6) et 2 % (n=11) du groupe CAB LP + RPV LP tous les mois ont arrêté le traitement à l'étude en raison de l'intolérance des injections, en notant que pour respectivement 1 et 5 patients le motif de l'arrêt rapporté était le retrait de consentement.

Il n'a pas été rapporté de cas d'hypersensibilité sous CAB LP + RPV LP dans les études ATLAS et FLAIR. Dans l'étude ATLAS-2M, un total de 5 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois et 6 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois a rapporté un EI de type hypersensibilité. Seul 1 cas a été considéré comme grave, survenu dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois. Ce cas grave et un second cas non grave survenu dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois ont été considérés comme possiblement liés au traitement et ont conduit à la sortie de l'étude.

Les données issues de l'étude ATLAS-2M n'ont pas mis en évidence de différence sur le profil de tolérance de la bithérapie injectable CAB + RPV selon le rythme d'administration, avec une incidence des différents EI globalement comparable dans les deux groupes.

Le PGR du cabotégravir, qui est un nouvel inhibiteur de l'intégrase, analogue structurel du dolutégravir, mentionne comme risque important identifié l'hépatotoxicité, comme celui du dolutégravir. Sur l'ensemble du développement clinique, 6 cas de lésion hépatique médicamenteuses possiblement induite par la bithérapie CAB LP + RPV LP ont été rapportés, 1 dans l'étude ATLAS-2M et 5 au cours des études de phase I/II. Tous ces cas ont été rapportés avec la forme orale de cabotégravir à différents dosages (CAB 30 mg : 4 cas ; CAB 60 mg : 2 cas).

L'AMM est soumise à l'obligation de mettre en place 3 études observationnelles afin de mieux documenter la tolérance et le risque de résistance et de non-observance avec cette nouvelle bithérapie.

## ► Discussion

- Les cas d'émergence de mutations associées à la résistance ont été globalement faibles, mais leur fréquence a été élevée parmi les patients en échec virologique confirmé (EVC). Les EVC et les mutations de résistance au cabotégravir et/ou à la rilpivirine ont néanmoins été plus fréquents dans le groupe recevant la bithérapie injectable toutes les 8 semaines que dans le groupe recevant une administration mensuelle (8 cas versus 2 cas).

- La forme orale de cabotégravir n'a pas été validée ni évaluée dans le traitement au long cours du VIH-1, mais uniquement pour l'instauration du traitement ou en cas d'oubli de dose injectable.
- D'après les RCP, « *la demi-vie terminale apparente moyenne du cabotégravir injectable, qui est limitée par la vitesse d'absorption de cet agent, varierait entre 5,6 et 11,5 semaines après l'administration d'une injection IM unique. La demi-vie apparente moyenne de la rilpivirine suivant l'administration de REKAMBYS (rilpivirine) était limitée par la vitesse d'absorption et a été estimée entre 13 et 28 semaines* ». Aussi, le risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance aux deux classes des médicaments de l'association (INI et INNTI) en cas d'interruption du traitement sans régime suppressif mis en place rapidement ne peut être écarté étant donné que la très longue demi-vie des deux produits est une source de préoccupation particulière. Des mises en garde particulières ont été intégrées dans le RCP concernant la nécessité d'une sélection adéquate des patients et sur le risque de résistance en cas de retard dans l'introduction d'un traitement totalement suppressif après l'arrêt du traitement. Une étude de suivi post-inscription est essentielle pour mieux apprécier l'impact de ce premier régime à action prolongée en gardant à l'esprit les risques individuels et collectifs potentiels qu'il comporte.

En conclusion, l'efficacité de l'association libre CAB LP + RPV LP, selon le schéma de l'AMM, a été démontrée dans le cadre d'une stratégie de switch (stratégie de désescalade) chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés par une trithérapie conventionnelle (comprenant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INI ou 1 IP boosté ou non) en cours depuis au moins 5 mois et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de maintien du contrôle virologique à 48 semaines de traitement.

Les échecs au traitement ont été peu fréquents avec cette bithérapie (< 2,5% dans les études), cependant des mutations de résistance aux INI (dont le cabotégravir) et aux INNTI (dont la rilpivirine) ont été fréquemment observées chez la majorité des patients en échec virologique (> 60% des patients en échec virologique). Une observance optimale du traitement est nécessaire pour éviter le risque d'échec thérapeutique et l'émergence de mutations associés à la résistance des traitements (barrière génétique basse notamment par rapport à la rilpivirine). La portée des résultats est limitée chez les patients ayant des taux de CD4 bas (< 350 cellules/mm<sup>3</sup>) et ceux avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ou infectés par le sous-type A6/A1 du VIH-1, pour les lesquels les échecs ont semblé plus fréquents. Le profil de tolérance a été concordant avec les données antérieurement rapportées avec la rilpivirine et les médicaments de la classe des INI (dont le dolutégravir), en dehors des réactions au site d'injection. Cependant, la population sélectionnée limite la portée des résultats. En effet, les critères de non-inclusion étaient multiples (cf. rubrique 9.1) et comprenaient notamment : femme enceinte ou allaitante ou qui prévoit le devenir au cours de l'étude clinique, maladie de catégorie C du CDC, insuffisance hépatique, co-infection VHB lors de la sélection et un risque suicidaire important ; ce qui limite la transposabilité des résultats dans ces populations. Les principaux risques importants et potentiels identifiés dans le cadre du PGR sont l'hépatotoxicité pour le cabotégravir uniquement, et les erreurs médicamenteuses (y compris la non-observance du traitement pour le cabotégravir) ; et l'utilisation pendant la grossesse est une information manquante.

**L'impact de cette stratégie sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou l'observance n'est à ce jour pas démontré.**

**En l'état actuel des données, la bithérapie cabotégravir + rilpivirine n'est pas susceptible d'apporter de réponse supplémentaire au besoin médical identifié par rapport aux trithérapies ou bithérapies actuellement disponibles.**

## 07.8 Programme d'études

### 7.8.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Etudes à la demande des autorités (PGR)</b>		
Drug Utilization, Adherence, Effectiveness and Resistance: A Prospective Observational Cohort Study in Patients initiating ARV regimen of CAB+RPV in collaboration with EuroSIDA	Etude de cohorte prospective observationnelle qui a pour objectif d'évaluer l'observance au traitement, l'efficacité clinique (c'est-à-dire la proportion de patients présentant un échec virologique) parmi les patients VIH sous régime CAB LP + RPV LP et son maintien dans le temps. Elle a également pour objectif de surveiller les patients en échec virologique et la réponse virologique au traitement ultérieur.	Date estimée rapport final : début 2027
COMBINE-2: A Prospective Cohort Study to Monitor, Effectiveness, Adherence and Resistance	Etude de cohorte prospective observationnelle qui a pour objectif de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients initiant un traitement sous CAB LP + RPV LP et d'évaluer l'observance au traitement, l'efficacité clinique (c'est-à-dire la proportion de patients présentant un échec virologique) parmi les patients VIH sous régime CAB LP + RPV LP et son maintien dans le temps. Elle a également pour objectif de surveiller les patients en échec virologique et la réponse virologique au traitements ultérieur.	Date estimée rapport final : début 2027
A prospective observational cohort study to monitor for hepatotoxicity and regimen discontinuation due to liver related adverse events among patients initiating CAB containing antiretroviral regimen	Etude de cohorte prospective observationnelle qui a pour objectif de surveiller l'hépatotoxicité et les arrêts de traitement liés à des événements indésirables hépatiques chez les patients recevant un traitement à base de cabotégravir.	Date estimée rapport final : début 2027
EPPICC et APR	Etudes ayant pour objectif de recueillir des données materno-fœtales chez des femmes ayant été exposé à CAB LP + RPV LP durant la grossesse.	Non précisé
<b>Etudes à l'initiative du laboratoire</b>		
POLAR (209035) CAB oral (PO) to Long Acting (LA) (R)ollover	Etude « rollover » de l'étude LATTE permettant aux patients qui n'avait pas encore bénéficié de la bithérapie CAB + RPV LA administrée tous les deux mois, de la recevoir. Les patients qui ne souhaitent pas d'injections intramusculaires étaient switchés avec Juluca.	Communication Octobre ID Week 2020
ACTG5359 – LATITUDE (204843)	Étude de phase IIIb pour évaluer aux Etats-Unis l'association CAB LA + RPV LA chez les patients présentant une observance sub-optimale documentée.	Date estimée : 2026
209493 CUSTOMIZE	Etude d'implémentation ayant pour but d'évaluer aux Etats-Unis les stratégies d'implémentation de l'association CAB+RPV LP administrée tous les 2 mois à des patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés, dans certains établissements de santé européens. Les résultats seront utilisés pour comprendre quel est le niveau de formation et de soutien du personnel serait nécessaire pour réussir l'implémentation de cette bithérapie (l'association CAB LA + RPV LA).	Communications IAC juillet 2020 et ID Week octobre 2020
213199 CARISEL	Essai hybride (type III) de phase IIIb, en ouvert, évaluant des stratégies d'implémentation de l'association CAB+RPV LP administrée tous les 2 mois à des patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés, dans certains établissements de santé européens. Les résultats seront utilisés pour comprendre quel est le niveau de formation et de soutien du personnel nécessaire pour réussir l'implémentation de cette bithérapie expérimentale (l'association CAB LA + RPV LA).	Début de l'essai en septembre 2020 Fin de l'essai en avril 2022

213500 SOLAR	Etude de phase 3, contrôlée et randomisée ayant pour but d'évaluer la non-infériorité de la bithérapie CAB+ RPV LP administrée tous les deux mois vs une prise quotidienne de BIKTARVY chez les patients virologiquement contrôlés.	Date estimée : 2023
--------------	---	---------------------

### 7.8.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Utilisation du cabotégravir à libération prolongée dans la prévention pré-exposition (PrEP)</b>		
201103 - HPTN 077	Etude de phase 2 évaluant la pharmacocinétique et la tolérance de CAB à longue durée administrée tous les deux modes d'action chez des femmes et des hommes à faible risque d'être infecté par le VIH afin de faciliter les études de phase 3. N=200 réparti en deux cohortes : cohorte 1 n=110 (71 femmes/ 39 hommes) et cohorte 2 n=90 (61 femmes/29 hommes).	Données publiées
201738 - HPTN 083	Étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, de non-infériorité, évaluant l'efficacité et la tolérance du CAB à libération prolongée (administration tous les deux mois) dans la prévention de l'infection à VIH, par rapport au TRUVADA pris quotidiennement par voie orale chez les hommes à haut risque et les femmes transgenres. Etude réalisée à travers le monde le monde : États-Unis, Amérique du Sud, Afrique du Sud, Asie.	Communication à l'IAC 2020
201739 - HPTN 084 (LIFE)	Etude de phase 3 évaluant l'efficacité et la tolérance de CAB 600 mg en prévention chez des femmes à haut risque de contamination.	2021
<b>Développement pédiatrique</b>		
IMPAACT2017 (MOCHA 208580)	Etude de phase 2 menée chez les adolescents dont l'objectif est d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité et le profil de tolérance de la bithérapie CAB+RPV à libération prolongée chez les enfants de 12 à 18 ans.	Date estimée : 2023

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne<sup>7</sup>, comprenant 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) :

- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (darunavir/ritonavir),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INI (dolutégravir, elvitégavir ou raltégravir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

2 INTI	INNTI	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniquement si CV &lt; 5 log copies/mL. Précaution si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>- Association contre-indiquée si clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min.</li> <li>- Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée</li> </ul>
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniquement si CV &lt; 5 log copies/mL. Précaution si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>- Précaution si clairance de la créatinine &lt; 80 ml/min. Surveillance rénale.</li> <li>- Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée</li> </ul>
2 INTI	INI	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Précaution si clairance de la créatinine &lt; 80 ml/min. Surveillance rénale.</li> <li>- Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir</li> </ul>
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniquement si HLA-B*5701 négatif</li> <li>- Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir</li> </ul>
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégavir/c 150/150 mg x 1	1/1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Association contre-indiquée si clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min.</li> <li>- Interactions médicamenteuses avec cobicistat</li> </ul>
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	raltégravir 1200 mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Précaution si clairance de la créatinine &lt; 80 ml/min. Surveillance rénale.</li> <li>- Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir</li> </ul>
2 INTI	IP/r	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression avancée, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, femme enceinte.</li> <li>- Précaution si clairance de la créatinine &lt; 80 ml/min. Surveillance rénale.</li> <li>- Interactions médicamenteuses avec le ritonavir</li> </ul>

### Chez les patients virologiquement contrôlés<sup>7</sup>

Une fois obtenu le succès virologique (CV < 50 copies/mL), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

<sup>7</sup> [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih\\_initiation.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf)



D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique.

Plus particulièrement, il peut s'agir de :

- améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou d'unités de prises ;
- corriger ou prévenir des évènements indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, ou osseux ;
- corriger ou prévenir des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'initiation d'un nouveau médicament.

La plupart des essais thérapeutiques de "switch" ont été réalisés chez des patients en succès virologique dans une perspective de simplification ou d'amélioration de tolérance. Or, le changement d'un traitement antirétroviral efficace est devenu une pratique de plus en plus fréquente, souvent dans des circonstances non explorées par ces essais thérapeutiques.

La simplification du traitement antirétroviral doit être discutée avec le patient. En fonction de son histoire thérapeutique, de son mode de vie et de la façon dont il conçoit la simplification, plusieurs stratégies peuvent être proposées :

- diminution du nombre de prises et/ou du nombre de comprimés ;
- diminution de dose ;
- retrait du ritonavir en association avec atazanavir ;
- remplacement du fumarate de ténofovir disoproxil par du ténofovir alafénamide ;
- diminution du nombre de jours de traitement ;
- diminution du nombre d'antirétroviraux.

Dans les recommandations françaises et européennes (Rapport Morlat 2017), la diminution du nombre d'antirétroviraux inclut le switch vers une bithérapie à base de :

- dolutégravir + rilpivirine ;
- IP/r + 3TC, en particulier lorsque l'IP est le darunavir.

Le bictégravir et la doravirine n'étaient pas disponibles lors de l'actualisation des recommandations françaises. BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide)<sup>8</sup> et PIFELTRO (doravirine)<sup>9</sup> ou DELSTRIGO (doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil)<sup>10</sup> font désormais partie des options de première ligne chez les patients naïfs. De même 2 bithérapies en association fixes sont également disponibles, JULUCA<sup>11</sup> (dolutégravir/rilpivirine) et DOVATO (dolutégravir/lamivudine)<sup>12</sup> indiquées chez les patients virologiquement contrôlés, et également chez les patients naïfs pour DOVATO (dolutégravir/lamivudine).

Le cabotégravir n'était pas disponible lors de l'actualisation des recommandations françaises.

D'après les recommandations américaines actualisées en 2020<sup>13</sup> intégrant la bithérapie dolutégravir + lamivudine : « en cas de suppression virale, le passage d'un traitement par 3 médicaments à un traitement par 2 médicaments par voie orale est une stratégie appropriée pour gérer les effets toxiques, l'intolérance, l'observance ou la préférence du patient, à condition que les deux agents soient pleinement actifs (niveau de preuve : A1a). Les combinaisons recommandées comprennent le dolutégravir/rilpivirine (niveau de preuve : A1a), un IP boosté avec la lamivudine (notation des preuves : A1a), le dolutégravir/la lamivudine (niveau de preuve : A1a) ou un traitement injectable à longue durée d'action composé de 2 médicaments, le cabotégravir et la rilpivirine, administrés toutes les 4 semaines (niveau de preuve : A1a) ou toutes les 8 semaines (niveau de preuve : B1b) en attente

<sup>8</sup> Avis de la CT du 5 septembre 2018 relatif à la spécialité BIKTARVY. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2873692/fr/biktarvy-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873692/fr/biktarvy-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux)

<sup>9</sup> Avis de la CT du 3 avril 2019 relatif à la spécialité PIFELTRO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2965620/fr/pifeltro](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965620/fr/pifeltro)

<sup>10</sup> Avis de la CT du 3 avril 2019 relatif à la spécialité DELSTRIGO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2965623/fr/delstrigo-doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965623/fr/delstrigo-doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux)

<sup>11</sup> Avis de la CT du 25 juillet 2018 relatif à la spécialité JULUCA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2869239/fr/juluca-dolutegravir/rilpivirine-association-d-antiviraux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2869239/fr/juluca-dolutegravir/rilpivirine-association-d-antiviraux)

<sup>12</sup> Avis de la CT du 8 janvier 2020 relatif à la spécialité DOVATO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3146844/fr/dovato](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146844/fr/dovato)

<sup>13</sup> Michael S. Saag 2020, Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA Special Communication. October 2020.

d'une autorisation par les agences réglementaires et de la mise à disposition (cf. tableau en annexe des principales recommandations de switch).

Ces recommandations soulignent par ailleurs concernant la bithérapie CAB LP + RPV LP injectable que « la plupart des participants aux études ont préféré le traitement injectable à longue durée d'action à leur traitement précédent. Il est peu probable que les personnes vivant avec le VIH et peu adhérentes aux soins soient de bons candidats pour cette combinaison, étant donné le risque de longues périodes à un niveau suboptimal si une dose est oubliée. A 48 semaines, des doses plus élevées (600 mg de cabotégravir ou 900 mg de rilpivirine) administrées toutes les 8 semaines ont été non inférieures au schéma d'administration toutes les 4 semaines. Cependant, parmi les 1,5% de patients ayant présenté un échec virologique confirmé dans le groupe avec un schéma d'administration toutes les 8 semaines, 6 sur 8 (75%) ont développé une résistance à la rilpivirine et 60% ont développé une résistance à l'INSTI. Ces données soulignent la nécessité de respecter le calendrier d'injection pour le schéma posologique de 8 semaines, qui n'est pas encore approuvé par les autorités réglementaires ».

### **Place de la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) dans la stratégie thérapeutique :**

Lorsqu'une stratégie de switch (stratégie d'optimisation thérapeutique) est envisagée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL), considérant la population incluse et les résultats des études (FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M) démontrant la non-infériorité du passage d'une trithérapie conventionnelle à la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine, la Commission considère que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) est une option thérapeutique uniquement chez les adultes sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.

En l'état actuel des données montrant une fréquence d'échecs virologiques et de résistances plus élevée avec le schéma d'administration bimestrielle par rapport à une administration mensuelle en particulier en cas de résistance à la rilpivirine, la Commission recommande d'éliminer tout risque de persistance de mutation archivée conférant une résistance, au besoin par un test génotypique sur ADN proviral avant l'instauration du traitement.

La décision d'introduire cette bithérapie injectable à libération prolongée doit être prise par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH. Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance basse notamment par rapport à la rilpivirine, mais également de la très longue demi-vie des deux produits qui est source de préoccupation particulière. En effet, les concentrations plasmatiques de cabotégravir et de rilpivirine à libération prolongée diminuent lentement jusqu'à environ un an, pouvant conduire à des concentrations sériques infra-thérapeutiques et par conséquent à l'apparition de mutations en cas de doses manquées ou d'arrêt des injections. Aussi, le risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance aux deux classes des médicaments de l'association (INI et INNTI) en cas d'interruption du traitement sans régime suppressif mis en place rapidement ne peut être écarté. Des mises en gardes particulières ont été intégrées dans le RCP concernant la nécessité d'une sélection adéquate des patients et sur le risque de résistance en cas de retard dans l'introduction d'un traitement totalement suppressif après l'arrêt du traitement.

L'information des patients sur l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et de réduire le risque potentiel de développement de résistance est donc primordiale.

Cette nouvelle stratégie dont la visée est la simplification thérapeutique, en permettant de s'affranchir d'une prise orale quotidienne, pourrait avoir un intérêt chez les patients demandeurs d'un traitement d'action prolongée et observants pour qui le traitement oral quotidien représente une altération de la qualité de vie du fait d'une charge psychologique et émotionnelle, comme souligné par les associations de patients. Il pourrait aussi être utile chez des patients qui sont dans l'incapacité

à recevoir un traitement par voie orale tels que ceux ayant des troubles de la déglutition. Néanmoins, ces avantages doivent être mis en regard des contraintes liées à son administration par voie IM, qui pourraient en pratique représenter un frein pour certains patients et dont l'impact sur le maintien d'une bonne observance au long cours est à ce jour source d'incertitudes : désagréments liés aux 2 injections IM lors de chaque administration (réactions au site d'injection très fréquentes au cours des études cliniques), nécessité de l'intervention d'un professionnel de santé pour la réalisation des injections, et venue à l'hôpital tous les mois ou tous les 2 mois contre tous les 6 à 12 mois actuellement si un circuit ville-hôpital ne peut être mis en place.

Aussi, compte tenu du risque potentiel de résistance, cette stratégie semble peu adaptée aux patients à risque d'inobservance, population non évaluée au cours des études cliniques.

La prudence est par ailleurs recommandée en présence de résistance archivée à la rilpivirine, d'un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou d'un sous-type du VIH-1 A6/A1, facteurs associés au risque d'échec virologique dans les études. Par ailleurs la concentration résiduelle de la rilpivirine à 4 semaines après l'injection d'instauration a été associée au risque d'échec, aussi la réalisation d'une surveillance pharmacologique des 2 molécules est à discuter surtout chez les patients obèses.

Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, qui ne peut être écarté pour les autres médicaments de la classe des inhibiteurs de l'intégrase à laquelle appartient le cabotégravir, la Commission ne recommande pas la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription de cette bithérapie injectable est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural (augmentation de 0,2% par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du cabotégravir.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▀ La spécialité REKAMBYS (rilpivirine) en association avec le cabotégravir injectable vise à prévenir ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes virologiquement contrôlés.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de REKAMBYS (rilpivirine) en association avec le cabotégravir injectable est important uniquement chez les adultes :
  - virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois et,
  - ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup> et,
  - sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques à ces spécialités (cf. rubrique 05 de cet avis).

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité de l'infection concernée,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance et d'interactions médicamenteuse améliorés,
- de l'absence de réponse au besoin identifié, en dépit d'une longue demi-vie des produits permettant un espacement des prises jusqu'à 2 mois, en raison :
  - d'une absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
  - d'une absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur le parcours de soins et de vie (amélioration de l'observance, réduction de la résistance),
  - d'une fréquence plus élevée d'échecs virologiques confirmés et de résistances avec le schéma d'administration tous les 2 mois susceptible d'induire l'émergence de résistances croisées aux 2 classes thérapeutiques ce qui est préoccupant d'un point de vue santé publique,
  - d'un impact négatif sur l'organisation des soins en raison des contraintes d'administration du produit (voie intramusculaire profonde nécessitant une administration par un professionnel de santé et visites de consultations rapprochées tous les mois ou tous les 2 mois au lieu de tous les 6 à 12 mois actuellement, notamment si un circuit ville-hôpital ne peut être mis en place),

REKAMBYS (rilpivirine), en association avec le cabotégravir injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REKAMBYS (rilpivirine) 900 mg suspension injectable, en association avec le cabotégravir injectable, est :**

- **important uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, 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).**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de REKAMBYS (rilpivirine) 900 mg suspension injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, 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).**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres populations de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.**

Compte tenu :

- de la non-infériorité démontrée du passage d'une trithérapie conventionnelle (trithérapie orale) à la bithérapie injectable mensuelle à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez des patients adultes virologiquement contrôlés et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes d'échecs virologiques et de réponse immunovirologique à 48 semaines,
  - de la non-infériorité démontrée du schéma d'administration bimestrielle versus le schéma d'administration mensuelle dans cette population, mais avec un risque d'échec virologique et de résistance plus élevé avec le schéma bimestriel qu'avec le schéma mensuel,
  - d'une longue demi-vie des produits permettant un espacement des prises,
  - d'un profil de tolérance relativement favorable, bien que marqué par une fréquence élevée de réactions au site d'injection,
  - de la barrière génétique relativement faible notamment par rapport à la rilpivirine avec un risque d'émergence de résistances (>50%) aux médicaments de l'association en cas d'échec virologique et de résistance croisée aux 2 classes thérapeutiques (INI et INNTI),
  - de l'absence d'impact démontré de cette stratégie d'allègement en termes d'amélioration de la morbi-mortalité, de la qualité de vie et de l'observance par rapport à la poursuite d'une trithérapie ou bithérapie orales conventionnelles,
  - de l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'intérêt de cette bithérapie chez les patients ayant des difficultés d'observance qui en théorie pourrait bénéficier de cette stratégie,
- la Commission considère que la bithérapie injectable en association libre cabotégravir + rilpivirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés, par rapport aux alternatives disponibles (trithérapies et bithérapies par voie orales).

### **Autres populations**

Sans objet

## 09.3 Population cible

La population cible de la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) en association libre est constituée par les adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, 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).

L'estimation de la population cible a été faite à partir du nombre de patients pris en charge par le système de soins.

D'après le rapport Morlat 2017, on estime que 153 400 (IC 95 % : 150 300- 156200)<sup>14</sup> personnes vivaient avec le VIH en France en 2013 (PVVIH). Parmi elles, 84% étaient diagnostiquées, 75% étaient sous traitement ARV et 68% avaient une charge virale contrôlée (< 50 copies/mL) ; ces pourcentages sont en augmentation par rapport à 2010. Aussi, en 2013, 84 % des PVVIH connaissaient leur infection par le VIH, 90 % des personnes diagnostiquées étaient sous traitement ARV, et 90 % des personnes sous TARV avaient une charge virale (CV) contrôlée.

<sup>14</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2017. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih\\_initiation.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf) [consulté le 16/07/2018]

En France, en 2016, le nombre de patients bénéficiant d'une prise en charge pour le VIH, tous régimes confondus, était estimé à 141 275 personnes<sup>15</sup> (source CNAM).

Selon le rapport Morlat<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup> 2017 :

- 2 200 personnes vivant avec le VIH ont moins de 18 ans, ce qui amène à 139 075 patients âgés  $\geq$  18 ans pris en charge pour le VIH ;
- 90% de ces patients pris en charge pour le VIH et âgés  $\geq$  18 ans étaient traités par ARV, soit une population de 125 170 patients ;
- 90% des patients pris en charge pour le VIH âgés  $\geq$  18 ans et traités par ARV avaient une charge virale indétectable (CV < 50 copies/mL), soit 112 650 patients.

Le remplacement d'une trithérapie ou d'une bithérapie orale par l'association cabotégravir + rilpivirine peut être envisagée chez des patients ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI. Néanmoins, aucune donnée épidémiologique ne permet de quantifier cette population.

**En conséquence, la population cible de la bithérapie injectable REKAMBYS (rilpivirine) + cabotégravir ne peut être estimée avec précision, mais sera largement inférieure à l'estimation de 112 650 adultes traités par ARV et virologiquement contrôlés, compte tenu du pourcentage plus restreint de patients éligibles à ce traitement (adultes virologiquement contrôlés sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI). De plus, le désagrément des 2 injections intramusculaires tous les mois pourrait représenter un frein pour certains patients.**

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

Les conditionnements de la forme injectable du cabotégravir (600 mg) et de la rilpivirine (900 mg) concernés par la demande d'inscription sont adaptés pour les injections d'instauration et pour les injections d'entretien selon le schéma posologique bimestriel, mais pas pour le schéma mensuel également proposé au remboursement (cabotégravir 400 mg + rilpivirine 600 mg).

Ces flacons de 3 mL excèdent largement les besoins pour une injection à la posologie d'entretien selon le schéma mensuel (2 mL), ce qui induirait une perte de produit et nécessite une manipulation non prévue dans la notice d'utilisation qui pourrait engendrer des erreurs.

Pour ces raisons, la Commission souhaite également la mise à disposition des dosages adaptés à une administration mensuelle, VOCABRIA 400 mg (cabotégravir) et REKAMBYS 600 mg (rilpivirine) suspensions injectables à libération prolongée.

### ► Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, qui ne peut être écarté pour les autres médicaments de la classe des inhibiteurs de l'intégrase à laquelle appartient le cabotégravir, la Commission ne recommande pas la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription de cette bithérapie injectable est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural (augmentation de 0,2% par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du cabotégravir.

<sup>15</sup> Cour des comptes. 2019. La prévention et la prise en charge du VIH. Juin 2019. Disponible en ligne : <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-07/20190703-rapport-prevention-prise-en-charge-VIH.pdf>

Par ailleurs, les prescripteurs doivent être informés des similitudes sur le profil de tolérance entre le dolutégravir et le cabotégravir en raison de leur analogie structurale.

#### ► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats à 96 semaines de l'étude ATLAS-2M dès qu'ils seront disponibles et dans un délai maximum d'1 an, et d'une analyse détaillée des facteurs de risque d'échec et de résistance à cette bithérapie. Elle souhaite également être destinataire des études observationnelles prévues ou en cours, notamment dans le cadre du PGR (cf. 07.8).

## 011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 7 janvier 2021 Date d'examen : 17 février 2021 Date d'adoption : 3 mars 2021 Date d'audition et d'examen des observations du laboratoire : 21 avril 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (Collectif interassociatif TRT-5-CHV)
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>REKAMBYS 900 mg, suspension injectable à libération prolongée</u> 1 flacon(s) en verre de 3 ml avec seringue(s) avec adaptateur(s) pour flacon avec aiguille(s) (CIP : 34009 302 198 7 4)
<b>Demandeur</b>	VIIV HEALTHCARE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 17 décembre 2020. PGR
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I ATU nominative (date de début : 17 février 2020)  Médicament soumis à prescription hospitalière. Les trois premières injections doivent être effectuées en milieu hospitalier.
<b>Code ATC</b>	J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AG Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase J05AG05 rilpivirine

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

## ANNEXE

### Principales recommandations américaines pour le switch d'un traitement ARV

Michael S. Saag 2020, Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA Special Communication. October 2020

#### Box 3. Key Recommendations for When and How to Switch Antiretroviral Therapy (ART) Regimens

- Review of the patient's ART regimen history, regimen tolerability, co-medications, food requirements, cost, and results from prior resistance tests is recommended before any treatment changes are made (evidence rating: A1a).
  - HIV viral load assessment is recommended 1 month after switching regimens (evidence rating: BIII).
- Switching When the Patient Has Achieved Viral Suppression**
- Patients with HIV and hepatitis B virus (HBV) co-infection who are switching therapy should continue taking tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate (evidence rating: AIII) unless these drugs are contraindicated. Switching to a regimen including lamivudine or emtricitabine and excluding tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate will not maintain suppression of chronic HBV and is not recommended; alternative HBV suppressive therapy is recommended (evidence rating: A1a).
  - In patients with nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) resistance mutations, switching from a boosted protease inhibitor (PI) to a regimen containing a drug with a low genetic barrier to resistance (eg, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI] or raltegravir) is not recommended (evidence rating: A1a).
  - In the setting of viral suppression, switching from a 3-drug regimen to an oral 2-drug regimen is an appropriate strategy to manage toxic effects, intolerance, adherence, or patient preference provided both agents are fully active (evidence rating: A1a). Recommended regimens include dolutegravir/rilpivirine (evidence rating: A1a), a boosted PI with lamivudine (evidence rating: A1a), dolutegravir/lamivudine (evidence rating: A1a) or a long-acting injectable 2-drug regimen of cabotegravir and rilpivirine dosed every 4 weeks (evidence rating: A1a) or every 8 weeks (evidence rating: BIIb) pending approval by regulatory bodies and availability.
  - Monotherapy with boosted PIs or dolutegravir is not recommended (evidence rating: AIIa).
- Switching for Virological Failure**
- Resistance testing is recommended while the patient is taking the failing ART regimen (evidence rating: A1a) or within 4 weeks of stopping ART (evidence rating: AIIa).
  - Virological failure (defined as HIV RNA level >200 copies/mL) should be confirmed and, if resistance is identified, a prompt switch to another active regimen using the results of current and past resistance testing is recommended (evidence rating: BIIa).
  - Adding a single active agent to a failing regimen is not recommended (evidence rating: A1a).
  - Dolutegravir plus 2 NRTIs (with  $\geq 1$  active drug determined by genotypic testing) is recommended after initial treatment failure with an NNRTI (evidence rating: A1a).
  - A boosted PI plus 2 NRTIs (with  $\geq 1$  active NRTI) is recommended for initial treatment failure of an integrase strand transfer inhibitor-containing regimen (evidence rating: AIII).
  - Dolutegravir (dosed twice daily) plus at least 1 fully active other agent is recommended in the setting of raltegravir or elvitegravir resistance (evidence rating: BIII).
  - Virological failure due to resistance mutations is rare with PIs (evidence rating: A1a). Support for adherence or an alternative regimen that improves adherence, tolerability, or both is recommended (evidence rating: AIII).
  - In the setting of multiclass resistance (3-class resistance), the next regimen should be constructed using drugs from new classes if available (evidence rating: BIII); eg, fostemsavir (evidence rating: AIIb) or ibalizumab (evidence rating: BII) with at least 1 additional active drug in an optimized ART regimen.