

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : VOCABRIA (cabotégravir) / REKAMBYS (rilpivirine)

Indication(s) du médicament concernées :

VOCABRIA suspension injectable à libération prolongée

VOCABRIA injectable, en association avec la rilpivirine 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) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

VOCABRIA comprimés pelliculés

Les comprimés de VOCABRIA, en association avec les comprimés de rilpivirine, sont indiqués dans le traitement de courte durée 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) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) pour:

- le traitement d'instauration par voie orale afin d'évaluer la tolérance de Vocabria et de la rilpivirine avant l'administration de cabotégravir injectable à action prolongée et de la rilpivirine injectable à action prolongée.
- le traitement par voie orale chez l'adulte en cas d'omission de l'administration prévue de cabotégravir injectable et de la rilpivirine injectable.

REKAMBYS suspension injectable à libération prolongée

REKAMBYS, 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

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Nom et adresse de l'association : Collectif interassociatif TRT-5-CHV
6 rue du Chemin Vert
75011 PARIS

Objet social : lutte contre VIH, les hépatites virales et les IST.

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).

Les aspects de la vie avec le VIH sont des notions bien documentés par une recherche prolix. En effet, de nombreuses sources et études scientifiques ou associatives faites auprès des Personnes vivant avec le VIH (PVVIH), permettent d'objectiver finement leur qualité de vie, comme l'enquête VESPA de l'Agence Nationale de Recherches contre le Sida et les Hépatites.

Des membres du TRT-5 CHV siègent dans de nombreux conseils scientifiques et comités indépendants d'études et de cohortes menés par l'ANRS. Pour répondre à ce questionnaire nous avons donc colligé des informations pour mettre en exergue les aspects qui nous semblent essentiels à prendre en compte pour l'évaluation du médicament.

Le TRT-5 CHV suit de près l'actualité de la recherche et les publications d'essais. Ces essais nous sont parfois présentés par les firmes. Nous utilisons également les dossiers, les informations disponibles sur le site de l'EMA, de la FDA, de la CROI, de l'ANSM, de la SFLS, du CNS, de l'ABM, et de la HAS pour avoir des synthèses et des résultats poolés des études.

Les recommandations sur "l'optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique" du groupe d'experts du Rapport Morlat (actualisé en 2017/18) sont incontournables. Nos présences sur le terrain, nos lignes d'écoutes sont aussi des sources d'informations non négligeables. Les témoignages pouvant apparaître dans le questionnaire sont issus de nos réseaux et des médias (sites internet des associations et du TRT-5 CHV) mis à disposition des PVVIH pour s'exprimer.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

Les membres du TRT-5 CHV et la coordination ont participé activement à l'élaboration de cette contribution.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

Aucune aide extérieure n'a été reçue si ce n'est la participation des associations membres du TRT-5 via leurs représentants associatifs.

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

Réponse pour le 2.1 et 2.2 :

Vivre avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), c'est encore aujourd'hui devoir vivre avec une incertitude de santé plus ou moins importante et des contraintes évolutives liées à l'état de santé, aux traitements, ainsi qu'aux conséquences multiples dans les différents aspects de la vie (vie sociale, vie scolaire ou professionnelle, vie affective et sexuelle). Les conséquences de l'infection par le VIH apparaissent toutefois très différentes selon les personnes, le moment et les conditions dans lesquelles la découverte de cette infection est intervenue. Cet impact peut varier de manière importante en fonction :

- De facteurs personnels : âge de survenue de la contamination, phase du parcours biographique ; consommations et addictions (tabac, alcool, autres), alimentation, observance
- de la présence ou de la survenue de comorbidités,
- de l'environnement (en particulier le contexte social) et du contexte relationnel, familial et affectif ;
- de la phase évolutive de l'infection, c'est-à-dire du stade de l'infection lors de la découverte de la séropositivité, qui peut aller de la phase de primo-infection au stade sida ; de la période dans le développement historique de l'épidémie et de la mise en place des traitements, en particulier de la date de la découverte par rapport à la césure que représente l'arrivée des multithérapies, ainsi que celle de médicaments moins contraignants.

Ces manifestations de l'évolution de l'état de santé sont très variables et peuvent affecter ponctuellement ou durablement la qualité de vie :

- Générales (fièvre, sueurs, perte de poids, asthénie, fatigabilité à l'effort, anorexie...) ;
- Allergiques et d'hypersensibilité ;
- Sanguines (thrombopénie¹, leucopénie², anémie...) ;
- Respiratoires (toux, dyspnée³...) ;
- Neurologiques (céphalées⁴, troubles de l'équilibre ou de la coordination, paresthésies⁵, douleurs neuropathiques⁶, crises épileptiques⁷, déficit moteur ou sensitif...) ;
- Psychiques et cognitives (troubles de la personnalité, confusion, désorientation, troubles mnésiques, difficultés d'attention et de concentration, lenteur d'idéation, dépression, troubles de la libido...) ;
- Digestives (troubles sphinctériens, diarrhées, nausées, vomissements...) ;

¹ Diminution du nombre de plaquettes dans le sang.

² Diminution du nombre de globules blancs dans le sang.

³ Difficulté à respirer.

⁴ Douleurs de la tête, quelle que soit leur cause.

⁵ Trouble du sens du toucher, regroupant plusieurs symptômes désagréables, mais non douloureux : fourmillements, picotements, engourdissements...

⁶ Douleurs d'origine nerveuse.

⁷ Dans ces situations, il est utile de se référer aux données du dossier technique *Épilepsies et handicap. Guide d'appui pour l'élaboration de réponses aux besoins des personnes présentant une épilepsie*, CNSA, septembre 2016.

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- Rhumatologiques (myalgies, arthralgies...) ;
- Cutanées ou muqueuses (éruption cutanée, ulcérations buccales ou génitales)
- Morphologiques (lipodystrophie⁸ de type lipoatrophie – entraînant un aspect émacié – ou lipohypertrophie – avec par exemple augmentation de la masse grasseuse du ventre ou de la nuque...) ;
- Sensorielles (troubles visuels...) ...

Comme indiqué *supra*, **l'état inflammatoire chronique présent chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) est à l'origine d'une augmentation de la comorbidité.** Cet état peut être à l'origine de multiples pathologies associées qui sont retrouvées dans cette population avec une fréquence plus importante, voire une survenue plus précoce, que dans la population générale, du fait :

- de la possibilité de développement de l'infection sur un terrain déjà pathologique ou prédisposé à une ou des pathologies,
- des conduites addictives parfois associées,
- d'un risque important de développement de différentes maladies aussi bien sur le plan physique (notamment, et de manière non exhaustive, une pathologie cardiovasculaire, une atteinte rénale chronique, une atteinte osseuse avec ostéoporose, un diabète, une maladie respiratoire chronique, une affection cancéreuse...) que des fonctions supérieures (dépression, anxiété, troubles cognitifs...).

Les PVVIH présentent couramment des co-infections⁹, plus particulièrement avec les hépatites B et C ou la tuberculose, mais c'est également le cas avec d'autres IST¹⁰ (syphilis, papillomavirus, gonococcie...). Cela est lié aux modes de transmission proches et aux dynamiques de transmission (incidence et prévalence) au sein des populations clés de l'épidémie de VIH. 30% des PVVIH vivent avec une hépatite virale. Ces co-infections avec les virus des hépatites nécessitent le recours aux AAD, peuvent être source d'effets indésirables, en plus du traitement ARV, qui impactent sur la qualité de vie.

Aux manifestations cliniques de la pathologie elle-même affectant la qualité de vie s'ajoutent **les effets indésirables des prises en charges thérapeutiques.** Ainsi une personne débutant un traitement ARV peut avoir des diarrhées, des nausées, des maux de tête, de la fatigue ou un sommeil perturbé, etc.

Toutefois, notons qu'avec l'évolution des trithérapies, ces effets indésirables ont été diminués (en fréquence de survenue et en intensité) voire sont absents chez certaines PVVIH. Dans la majorité des cas, ces effets indésirables disparaissent après quelques semaines et des médicaments peuvent être prescrits pour en limiter les effets. **Pourtant l'initiation du traitement ARV est important, et son impact sur la qualité de vie essentiel. Il est indispensable qu'il capte l'adhérence de la personne.** Chez certaines, des effets indésirables peuvent se prolonger. On a alors recours à l'éventail thérapeutique qui permet des switchs vers d'autres stratégies qui seront mieux tolérées.

Aux côtés des effets indésirables se manifestant à court terme qui ont diminué, **subsistent des effets à long terme.** La toxicité des ARV a été mise en évidence dès les premières trithérapies qui provoquaient de sévères effets (modifications corporelles, maladies cardiovasculaires). Aujourd'hui, les toxicités observées sont essentiellement :

- Rénales
- Osseuses
- Provoquant des troubles neurocognitifs, des dépressions
- Perturbant les paramètres lipidiques.

⁸ Perte ou mauvaise distribution du tissu adipeux.

⁹ Infection simultanée par plusieurs agents pathogènes.

¹⁰ Infections sexuellement transmissibles.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- Occasionnant une prise de poids, parfois importante

Même si la gamme d'ARV permet d'évincer des trithérapies en première intention, certaines jugées toxiques, se pose toujours le problème des personnes ayant peu d'alternatives thérapeutiques, celles ayant développées de multiples résistances, les insuffisants rénaux, les personnes co-infectées VIH-VHB, etc.

Par ailleurs, en 2017, la cohorte FHDH¹¹ suivant les PVVIH françaises démontre encore l'utilisation d'anciennes lignes de traitements.

Ces toxicités à long terme sont très peu documentées dans les essais de l'industrie ; il s'agit là d'un écueil pour l'évaluation. En effet, les essais de phase IV ne sont pratiquement jamais menés et les observations en vie réelle peinent à être colligées lorsqu'elles ne servent pas la stratégie de développement de molécules.

Selon le TRT-5 CHV, c'est cette connaissance fine des toxicités à long terme qui permet de juger de l'intérêt et du réel apport d'une thérapeutique évaluée. Pour une pathologie devenue chronique, avec jusqu'à présent des stratégies de prises quotidiennes, il est nécessaire de déceler ces toxicités survenant après un usage prolongé des ARV et de les prendre en compte dans le cadre de l'évaluation du médicament.

Aujourd'hui vivre avec le VIH, c'est aussi connaître des difficultés liées à la persistance des discriminations. En effet, il subsiste ce paradoxe fort entre l'évolution rapide des traitements, les changements qui en découlent dans la vie des personnes, et la lenteur du changement de regard de la société sur cette pathologie. De ce fait, qualifier exhaustivement ces impacts sur la sphère sociale/relationnelle serait ambitieux tant ils sont multi factoriels. De manière générale, les associations du TRT-5 CHV témoignent de ces difficultés et déplorent que les discriminations à l'encontre des PVVIH tendent à persister.

Ces discriminations sociales impactent différentes sphères et modifient les parcours de vie des PVVIH (rencontres, travail, etc.), de nombreuses études le démontrent¹².

Parfois de peur de se confronter à ces discriminations, c'est la personne elle-même qui s'exclue des situations potentiellement sources de rejets (relations intimes, vie professionnelle, etc.).

Parfois, lorsqu'elles sont proférées par le personnel médical, les discriminations ont des impacts directs sur l'accès aux soins. En témoignent les résultats de l'enquête de l'association AIDES sur les discriminations des dentistes auprès des patients PVVIH, qui fait état de stigmatisations intolérables¹³ par un corps médical.

Du fait de la forte stigmatisation, de nombreuses PVVIH privilégient souvent la discrétion dans la prise de leur traitement. Ces notions sont particulièrement importantes chez certaines populations notamment les personnes en parcours de migrations, qui vont privilégier des molécules combinées pour réduire le nombre de boîtes, etc. De ce fait, **la réduction de la visibilité et l'enjeu de la discrétion spécifiquement dans la prise du traitement sont des notions à prendre en compte lors de l'évaluation.** D'autant que cette question va être prégnante lorsque des molécules à longue durée d'action seront évaluées.

Les aspects d'une maladie chronique jouent sur la qualité de vie. Prendre **un traitement quotidien nécessite de privilégier la commodité de prise** (les combinaisons qui réduisent le nombre de comprimés à avaler, les *long acting*, etc.) **Faciliter l'observance est un enjeu important notamment chez les jeunes patients qui font parfois preuve de défiance ou de rejet vis-à-vis du traitement à l'adolescence**¹⁴.

¹¹ ANRS, Inserm

¹² Enquête ANRS- PARCOURS « Parcours de vie, VIH et hépatite B chez les migrants africains vivant en Ile de France »

¹³ AIDES-Testing refus de soins – 4 juin 2015

¹⁴ Dessine-moi-un-mouton, 2017

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Réponse au 3.1 et 3.2 :

Face à l'importance des lignes de traitements disponibles, nous ne nous lancerons pas dans un exercice de description exhaustif, mais nous nous arrêterons sur certains critères de ces thérapeutiques. Jusqu'alors le traitement qui prévaut est la prise orale et quotidienne de deux ou trois molécules. Nous attendons de ce traitement quotidien qu'il respecte un certain nombre de critères énoncés ci-dessous :

- **Efficacité et contrôle de la CV :** Avec les années, nous disposons de thérapeutiques très efficaces dans le contrôle de la réplication virale et le rétablissement du système immunitaire. Plusieurs classes existent ; les inhibiteurs non nucléosidiques, les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de l'intégrase, etc. Aujourd'hui toutes les lignes thérapeutiques permettent, sauf échappement, de contrôler efficacement et durablement la charge virale et d'éviter le passage en stade sida des patients par un rétablissement progressif de l'immunité.
 - **Amélioration de la tolérance et absence d'effets indésirables :** Face à l'arsenal thérapeutique dont nous disposons, il est nécessaire qu'il y ait une diminution voire une absence d'effets indésirables à court terme devant être palliés par d'autres médicaments. Nos associations se montrent sensibles tant aux déclarations d'effets indésirables dans les essais des firmes qu'à leurs méthodes de collectes et d'analyses. Des indicateurs de qualité de vie systématiquement introduits dans les essais pourraient nourrir nos réflexions sur les EI déclarés.
 - **Une moindre toxicité :** les premières générations d'ARV, avaient des effets toxiques considérables. La réduction des toxicités est un enjeu fort du développement actuel de nouvelles molécules. Cette réduction de la toxicité doit être démontrée par des études pharmacologiques, des études de phase IV ou des études observationnelles en vie réelle.
 - **Une commodité de prise permettant d'agir sur les aspects de la qualité de vie :** (facilité de prise, diminution du nombre de prises, diminution du nombre de comprimés, réduction de doses, nouvelle formulation/ administration) : Facilité et commodité de prises sont importantes, des comprimés trop gros, durs à avaler, non pelliculés ne facilitent pas les prises et l'observance d'un traitement. L'enjeu de l'optimisation est également important, le passage aux bithérapies ou aux trithérapies pouvant être prises par intermittence (4 jours/7) est un véritable gain de qualité de vie pour certaines PVVIH.
 - **Coût acceptable permettant au système de santé d'assurer une prise en charge équitable :** L'évolution du marché du médicament s'oriente vers une concentration des investissements de l'industrie pharmaceutique sur les innovations de niche qui concernent peu de personnes mais dégagent une forte valeur ajoutée pour le laboratoire. L'exemple des nouveaux traitements antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C ou des nouvelles immunothérapies contre le cancer montrent que les prix élevés sont facteurs d'inégalités. Des critères d'accès sont parfois mis en place qui retardent l'accès au traitement. Ainsi même dans le cadre d'une prise en charge intégrale des traitements, les prix génèrent un mécanisme inégalitaire. Nous défendons donc une juste rémunération du médicament qui permette la soutenabilité du système de santé.
 - **Des stratégies innovantes notamment à destination de populations en succès virologique :** Le vieillissement des PVVIH tout comme celui de la population générale est un
- Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

sujet d'actualité qu'on ne peut plus ignorer. Les experts préconisent, d'une manière générale, l'individualisation du traitement pour gagner en tolérance et/ou en simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immuno-virologique. Plus particulièrement, il peut s'agir de corriger ou de prévenir des effets indésirables et/ou des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament ; améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou d'unités de prises. Le passage d'une trithérapie à une bithérapie de maintenance est particulièrement intéressant.

- **Une stratégie de développement éthique** respectant l'accès à la molécule tout au long de son développement : La mise à disposition des molécules dans le cadre d'ATU nominative (accès précoce) ou de cohorte est un point essentiel pour favoriser l'accès à des traitements innovants pour des personnes n'ayant pas d'autres options thérapeutiques.
- **La mise en œuvre de mesures d'accompagnement** : Nous demandons que la commercialisation des molécules soit accompagnée de mesures de santé publique fortes. La publication de guide de bonnes pratiques ou de documents d'informations (ex : PrEP), la codification des actes et leur prise en charge au sein de l'ALD 7 (ex : Newfill, actes d'injection), l'actualisation des stratégies de santé publique (ex : nouvelles recommandations vaccinales avec le Gardasil 9), l'accompagnement via des séances d'éducation thérapeutique du patient nous semblent indispensables.

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation ?

Nous n'avons pas de données issues de la vie réelle sur des conséquences positives ou négatives de son utilisation :

Pour rappel, les PVVIH, sauf cas exceptionnels (multirésistances, impossibilité d'avaler ou d'absorber les comprimés, etc.), prennent leur multithérapie sous forme orale, en un ou plusieurs comprimés et/ou prises quotidiennes (ou pour certains 4 jours/7).

Vocabria® /Rekambys® se présente sous forme injectable (après une phase d'induction sous forme orale). Aujourd'hui, le seul autre traitement antirétroviral disponible sous forme injectable est l'enfuvirtide (Fuzeon®). Ce dernier traitement est lourd (préparation complexe, 2 injections quotidiennes) et indiqué pour les personnes ayant développé des résistances aux principales classes antirétrovirales (inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse).

De plus, Vocabria® / Rekambys®, avec une posologie d'une injection tous les deux mois (ou tous les mois), se présente comme le premier traitement à action longue (*Long Acting - LA*) de l'infection à VIH.

Ainsi, sa forme galénique, associée à une indication chez des adultes virologiquement contrôlés sous TARV stable et son « action longue durée » font de Vocabria® / Rekambys® un médicament unique dans les options thérapeutiques actuelles, offrant ainsi peu d'éléments de comparaison avec ce que nous connaissons des traitements couramment prescrits aujourd'hui.

Nous pouvons cependant appuyer notre analyse sur l'expérience de la rilpivirine sous forme orale (Edurant®), prescrite en combinaison en trithérapie (Eviplera®, Odefsey®) ou bithérapie (Juluca®)

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Notre analyse se fera selon les points suivants :

- Efficacité
- Effets indésirables et tolérance
- Acceptabilité
- Attentes
- Limites

Efficacité

- **FLAIR** est un essai multicentrique, ouvert, de phase III, pour évaluer si cabotégravir / rilpivirine mensuel n'est pas inférieur à dolutégravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) chez des patients naïfs d'antirétroviraux. Le critère principal de jugement était une charge virale VIH-1 ≥ 50 copies/ml à S48. Le critère secondaire était une charge virale < 50 copies/ml à S48. 566 participants ont été inclus, 283 par bras. **Les résultats mettent en évidence la non-infériorité du bras cabotégravir / rilpivirine mensuel par rapport au DTG/ABC/3TC sur le critère d'évaluation secondaire principal de CV < 50 copies/ml ainsi que sur le critère primaire de jugement (non infériorité confirmée à S96)**
- L'essai de phase III **ATLAS**, multicentrique, en double aveugle, randomisé, mené auprès de 616 participants vivant avec le VIH-1, sous traitement antirétroviral sous forme orale (2 INTI + IP ou INNTI ou INSTI) stable depuis au moins 6 mois et ayant une charge virale indétectable, compare l'efficacité de l'association cabotégravir + rilpivirine sous forme orale à prise quotidienne à la même association sous forme injectable toutes les 4 semaines. Le critère principal de jugement était une charge virale VIH-1 ≥ 50 copies/mL à S48. **Les résultats montrent une non-infériorité du bras LA par rapport au traitement oral dans le maintien d'une charge virale indétectable.**
- Les données à 48 semaines d'ATLAS sont complétées par l'étude **ATLAS 2M** qui compare deux bras, l'un recevant une injection de cabotégravir + rilpivirine toutes les 4 semaines, l'autre toutes les 8 semaines. Au total, 1045 patients ont été inclus. Le critère principal d'évaluation à S48 était le pourcentage de patients présentant une CV ≥ 50 copies/mL. **Les résultats à S48 montrent une non-infériorité pour cabotégravir / rilpivirine toutes les 8 semaines versus cabotégravir / rilpivirine toutes des 4 semaines.**

Autres études sur l'association cabotégravir / rilpivirine : LATTE, LATTE-2 et POLAR.

Effets indésirables et tolérance

Dans l'étude **FLAIR**, à S96, les principaux événements rapportés dans le bras cabotégravir + rilpivirine sont des rhinopharyngites (28%), des maux de têtes (18%), infections respiratoires (17%) et diarrhées (15%). Les principaux effets indésirables liés au traitement sont la fièvre (6%), les maux de tête (5%) et l'asthénie (3%).

Le cabotégravir est un inhibiteur de l'intégrase. D'autres molécules de cette même classe (dolutégravir, raltégravir) ont pour effets indésirables des troubles neuro-cognitifs (troubles du sommeil, de l'attention, dépression, ...) parfois lourds et une prise de poids. Des données supplémentaires seront nécessaires pour s'assurer que le cabotégravir s'affranchit des effets indésirables de sa classe.

Quant aux réactions au site d'injection (RSI) (douleurs, nodules, gonflement), dans l'étude **FLAIR**, la majorité des RSI (99 %) était de grade 1 ou 2 et 88 % était résolue en moins de 7 jours.

Dans l'étude **ATLAS 2M**, la majorité des RSI (98%) était de grade 1 ou 2 et d'une durée médiane de 3 jours dans les 2 bras.

Néanmoins, ces derniers chiffres sont à relativiser. Les participants des essais sont majoritairement des hommes jeunes (FLAIR : âge médian 34 ans, 11 % ≥ 50 ans, 22 % de

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

femmes ; ATLAS : âge médian 42 ans, 26 % ≥ 50 ans, 33 % de femme). Les réactions au site d'injection pourraient être très différentes en vie réelle en fonction de l'âge ou du genre des personnes.

A long terme, **l'épargne potentielle de toxicité de la bithérapie constitue en soi un atout de ce traitement.** De plus, l'association cabotégravir + rilpivirine a l'avantage d'éviter les effets potentiels de toxicité à long terme des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (toxicité cardiovasculaire, toxicité mitochondriale, ...), ainsi que la toxicité et fréquence des interactions médicamenteuses des inhibiteurs de la protéase (IP) (lipodystrophie, toxicité cardiovasculaire, ...). L'association élimine également les risques d'atteintes rénales et osseuses du ténofovir disproxil (TDF) (à relativiser depuis que le ténofovir alafenamide (TAF) est disponible).

Acceptabilité

Dans les études précitées, les niveaux de satisfaction et d'acceptabilités sont très hauts (>90%). Ces résultats sont cependant à nuancer. Le profil des participants qui acceptent de participer à un essai proposant un traitement sous forme injectable constitue en soi un biais quant à leur rapport aux traitements injectables en général.

L'étude française **CLAPT** donne un contrepoint intéressant aux résultats de FLAIR, ATLAS et ATLAS2M. CLAPT explore la perception de ce mode d'administration par de potentiels utilisateurs (PVVIH + utilisateurs de la PrEP)¹⁵. Il en ressort un ressenti mitigé vis-à-vis des traitements injectables à action longue : à l'enthousiasme exprimé sur la possibilité d'être plus discret et de se libérer de la contrainte quotidienne et du poids symbolique du traitement se mêle des craintes vis-à-vis du switch, de l'innovation thérapeutique, de la perte de contrôle inhérente à un traitement à action longue et à la dimension invasive de l'injection. Sur les 100 PVVIH participant à l'étude, près de la moitié (49) se disent intéressés par bénéficier des traitements injectables¹⁶.

A noter que cette dernière étude exclut les participants non-observants, pour lesquels le cabotégravir / rilpivirine pourrait constituer une opportunité importante.

Attentes

Tel qu'énoncé plus haut, du fait de la forte stigmatisation existante, les PVVIH privilégient souvent la discrétion dans la prise de leur traitement. Ces notions sont particulièrement importantes chez certaines populations notamment les personnes en parcours de migrations, qui vont privilégier les traitements les plus discrets (STR pour avoir une seule boîte, etc.) De ce fait, **la réduction de la visibilité et l'enjeu de la discrétion spécifiquement dans la prise du traitement sont des notions qu'il est nécessaire de prendre en compte lors de l'évaluation.** En cela, le cabotégravir + rilpivirine Long Acting constituerait une réelle avancée pour ces personnes.

Par ailleurs, de par le visage de l'épidémie (en 2018, la majorité des découvertes (56%) concerne des personnes nées à l'étranger¹⁷), nombreuses sont les PVVIH amenées à se déplacer à l'étranger pour des périodes plus ou moins longues. Là encore, l'opportunité de bénéficier d'un traitement injectable tous les 2 mois, associée à la possibilité d'une prise en relais de la forme orale, constituerait **un gain important de qualité de vie.** D'autant plus que ces personnes peuvent rencontrer des difficultés diverses du fait de leurs déplacements : devoir cacher son statut et/ou ses médicaments aux personnes qui les hébergent, ou lors des contrôles douaniers, risque d'interruption

¹⁵ Carillon Séverine *et alii*, Perspectives of injectable long acting antiretroviral therapies for HIV treatment or prevention: understanding potential users' ambivalences, mars 2020, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540121.2020.1742869>

¹⁶ Slama Laurence, Injectable Long Acting Antiretroviral for HIV Treatment or Prevention: The ANRS CLAPT Study, 17th European AIDS Conference, November 6-9, 2019, Basel, https://www.natap.org/2019/EACS/EACS_95.htm

¹⁷ Santé Publique France, Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de Sida – France, 2018, Bulletin de santé publique. 9 octobre 2019, <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/195446/2354669#:~:text=Parmi%20les%20personnes%20contamin%C3%A9es%20par,subsaharienne%2C%2019%25%20en%20Europe.>

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

involontaire de traitement en cas de perte, difficulté d'accès à son traitement sur place, crainte de voir son statut révélé en France ou « au pays », etc.

Plus largement, les témoignages ne manquent pas sur le poids symbolique du traitement, "la charge mentale" que représente la prise quotidienne qui rappelle la maladie. On retrouve ce même phénomène au cœur de l'engouement pour les stratégies d'allègement qui permettent justement d'"oublier" son statut quelques jours par semaine¹⁸. La **possibilité de se libérer de la contrainte quotidienne et du poids symbolique du comprimé** est d'ailleurs exprimée par les participants aux entretiens dans étude CLAPT¹⁹.

Pour **les personnes qui ne parviennent pas être observantes**, la possibilité d'un traitement à action longue pourrait être une chance. Cette stratégie sera cependant conditionnée à une analyse et un temps de concertation avec le patient pour bien cerner les difficultés de la personne et déterminer si la forme injectable est une solution adaptée à sa situation.

Enfin, pour **les personnes qui n'absorbent pas les comprimés** (maladie, problème de déglutition, etc.), cabotégravir / rilpivirine pourrait être un grand soulagement. Ces dernières sont peu nombreuses mais ont un réel besoin d'alternatives thérapeutiques.

Limites

L'essai pharmacocinétique et de **sécurité HPTN077** a montré que le cabotégravir restait longtemps détectable après la dernière injection, en particulier chez les femmes : à 52-60 semaines, le cabotégravir restait à des niveaux détectables chez 23% des hommes et 63% des femmes ; à 76 semaines, ces taux passent à 13% des hommes et 42% des femmes²⁰. Cette longue demi-vie du produit dans l'organisme pourrait être la cause de résistances en cas de non-respect du calendrier des injections (+/- 7 jours).

Ainsi, nous recommandons la création d'un guide patient et rappelons l'utilité des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Nous encourageons également la mise en place d'**actions d'accompagnement** pour favoriser le lien ville-hôpital.

Rappelons également que le produit est administré par deux injections intramusculaires (une par produit, une dans chaque fesse). Il ne convient pas aux personnes qui ont des **implants fessiers** (comme certaines femmes trans) et peut être déconseillé en cas d'**obésité**.

La rifampicine couramment utilisée dans le traitement de la tuberculose est incompatible avec la prise de cabotégravir sous forme orale et vraisemblablement également sous forme injectable²¹.

¹⁸ Actions Traitements et le TRT-5, La décision partagée dans l'allègement, 12 octobre 2018, <http://sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Formations/JourneesNationales/2018/presentations/VENDREDI-12-Clarisse-Fortemaison.pdf>

¹⁹ Carillon Séverine *et alii*, *id.*, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540121.2020.1742869>

²⁰ Pr Landowitz Raphael, MD, *et alii*, phase safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in HIV-uninfected adults: a secondary analysis of the HPTN 077 trial, [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(20\)30106-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(20)30106-5/fulltext)

²¹ Fernandez Cristina et Van Halsema Clare L, Evaluating cabotegravir/rilpivirine long-acting, injectable in the treatment of HIV infection: emerging data and therapeutic potential, 31 juillet 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682757/>

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.

Le Cabenuva® (cabotégavir + rilpivirine) a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché canadienne le 20 mars 2020.

L'association injectable Vocabria® et Rekambys® a obtenu une opinion positive du CHMP de l'EMA le 15 octobre 2020.

Une étude pharmacocinétique du cabotégavir + rilpivirine chez les adolescents (12-18 ans) est en cours.

Le cabotégavir injectable a fait l'objet de 2 essais dont l'objet est de comparer l'efficacité de la PrEP orale (ténofovir disoproxil – lamivudine) à la PrEP injectable (cabotégavir) chez des HSH et personnes trans (HPTN 083) et des femmes (HPTN 084). Les résultats, prometteurs, sont en cours de publication. La PrEP est utilisée en France à 97,3% par des hommes²², alors que les femmes représentent 35% des contaminations annuelles²³. La PrEP injectable représente un espoir pour la prévention diversifiée.

Deux études d'implémentation ont commencé en 2020 (CARISEL et CUSTOMIZE). Elles sont menées par ViiV Healthcare.

6. Synthèse de votre contribution

En conclusion, l'association VOCABRIA® (cabotégavir) / REKAMBYS® (rilpivirine) par sa forme galénique injectable et son action longue durée est une option thérapeutique nouvelle dans les lignes de traitements actuelles. Son efficacité et sa non-infériorité aux thérapies *per os* est démontrée par les essais cliniques menés. Effets indésirables, réactions au site d'injection et toxicité à long terme restent à évaluer en vie réelle, de même que la satisfaction et acceptabilité de cette nouvelle stratégie. Nous comptons sur les industriels pour poursuivre le suivi en vie réelle des effets secondaires mais aussi de nourrir en données concrètes l'amélioration de la qualité de vie des PVVIH. Les attentes des PVVIH concernant ce traitement sont nombreuses : échapper à la stigmatisation, voyager, améliorer la qualité de vie, possibilité de se libérer de la contrainte quotidienne et du poids symbolique des traitements, ... Il nous paraît évident qu'il est indéniable que cette possibilité de traitement injectable puisse correspondre aux besoins de certains PVVIH.

Nous pensons aussi que l'accès aux antirétroviraux par injectable doit s'accompagner d'un suivi régulier par des professionnels de santé concernant l'administration et l'observance, mais aussi les PVVIH en leur proposant des séances d'ETP ou des séances d'information afin qu'ils restent acteurs de cette innovation de forme galénique.

Le TRT-5 CHV estime que VOCABRIA® (cabotégavir) / REKAMBYS® (rilpivirine) représente une réelle opportunité. Ce traitement, en délivrant la juste dose, va avoir un impact positif sur la vie des PVVIH. C'est pourquoi nous espérons fortement que ce 1^{er} traitement injectable sera accessible en France, et délivré également en pharmacies de ville.

²² Caractéristiques sociodémographiques des personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1^{er} janvier 2016 et le 30 juin 2019, globalement et par semestre. Source: ANSM.

²³ Santé Publique France, Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de Sida – France, 2018, Bulletin de santé publique. 9 octobre 2019, <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/195446/2354669#:~:text=Parmi%20les%20personnes%20contamin%C3%A9es%20par,subsaharienne%2C%2019%25%20en%20Europe>.

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.