

SYNTHÈSE

cabotégravir

VOCABRIA, 30 mg et 600 mg,

comprimé pelliculé et suspension injectable à libération prolongée

Réévaluation et Modifications de l'AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023

→ VIH

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au maintien au remboursement dans le traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec la rilpivirine, 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/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).

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 :

- trithérapie à base de 2 inhibiteurs nucléosidique/tidique de la transcriptase inverse (INTI) + un troisième agent (1 inhibiteur de l'intégrase [INI], 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou 1 inhibiteur de protéase [IP]) ;
- une bithérapie à base de 1 INI + 1 INTI (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

Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier la place dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence, rappelée ci-après :

« 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/mm³, 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 immédiat 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 ≥ 30 kg/m² 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 au 1^{er} 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 peut être prudent 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 renouvelle son souhait d'une mise à disposition des dosages adaptés à une administration mensuelle, VOCABRIA 400 mg (cabotégravir) et REKAMBYS 600 mg (rilpivirine) suspensions injectables à libération prolongée.