

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

rilpivirine

REKAMBYS 900 mg,**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 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/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 :

- une 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 cabotégavir + rilpivirine, la Commission considère que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégavir) + 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 cabotégavir 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.

Motifs de l'examen	– Réévaluation à la demande de la CT – Modification des conditions d'inscription suite à une modification du RCP
Indications concernées	– Indication de l'AMM : REKAMBYS (rilpivirine), en association avec le cabotégavir 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 INNTI et des INI (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). – Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation¹ : La demande de réévaluation concerne 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). Pour le périmètre de l'indication non concernée par la réévaluation, se référer à l'avis de la Commission du 21 avril 2021.
SMR	En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REKAMBYS (rilpivirine) 900 mg suspension injectable, en association avec le cabotégavir injectable, reste : – 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/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) ; – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.
ASMR	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 INNTI et des INI. Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que la bithérapie injectable en association libre cabotégavir + 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.
ISP	En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : REKAMBYS (rilpivirine), en association avec le cabotégavir injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

¹ Ce périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment retenu par la commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (SMR Important, avis du 21 avril 2021).

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 cabotégavir + rilpivirine, la Commission considère que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégavir) + 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 cabotégavir 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. »

Population cible

Les nouvelles données présentées dans le cadre de cet avis ne sont pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 21 avril 2021 de la spécialité REKAMBYS (rilpivirine))².

Recommandations

→ Conditionnements

Les conditionnements de la forme injectable du cabotégavir (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 (cabotégavir 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 renouvelle son souhait d'une mise à disposition des dosages adaptés à une administration mensuelle, VOCABRIA 400 mg (cabotégavir) et REKAMBYS 600 mg (rilpivirine) suspensions injectables à libération prolongée.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégavir au moment de la conception et durant le 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 cabotégavir, **la Commission maintient sa non-recommandation d'utiliser la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégavir + 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 dolutégavir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du cabotégavir.

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

Sommaire

1. Contexte	8
2. Indication	9
3. Posologie	9
4. Besoin médical	13
5. Comparateurs cliniquement pertinents	15
5.1 Médicaments	15
5.2 Comparateurs non médicamenteux	21
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	22
7. Rappel des précédentes évaluations	22
8. Analyse des données disponibles	24
8.1 Efficacité	25
8.2 Résistance (données issues des RCP et de l'EPAR)	28
8.3 Qualité de vie	30
8.4 Tolérance	30
8.5 Données d'utilisation	34
8.6 Discussion	35
8.7 Programme d'études	36
9. Place dans la stratégie thérapeutique	38
10. Conclusions de la Commission	41
10.1 Service Médical Rendu	41
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	42
10.3 Population cible	42
11. Autres Recommandations de la Commission	43
12. Informations administratives et réglementaires	44
13. Annexe	45

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une réévaluation à la demande de la Commission de REKAMBYS (rilpivirine) 900mg, suspension injectable à libération prolongée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, ainsi qu'une modification des conditions d'inscription suite à une actualisation du RCP de REKAMBYS (rilpivirine). Le laboratoire VIIV HEALTHCARE a également déposé un dossier de réévaluation et de modification des conditions d'inscription (modification RCP) pour la spécialité VOCABRIA (cabotégravir), molécule d'association à utiliser avec la spécialité REKAMBYS (rilpivirine) dans le cadre de son AMM.

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) ».

Pour rappel, dans son avis du 21 avril 2021², la Commission avait octroyé un service médical rendu (SMR) important à REKAMBYS (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). La Commission avait jugé que le SMR était insuffisant dans les autres populations de l'AMM. Elle avait également formulé la demande de données complémentaires suivante : les résultats à 96 semaines de l'étude ATLAS-2M, l'analyse descriptive détaillée des facteurs de risque d'échec et de résistance à cette bithérapie, ainsi que les résultats des études observationnelles prévues ou en cours, notamment dans le cadre du PGR.

L'actualisation et les modifications du RCP REKAMBYS (rilpivirine) ont porté sur les rubriques suivantes (en date du 19 octobre 2021, 4 novembre 2021, 16 décembre 2021, 13 janvier 2022, 1^{er} septembre 2022 et 15 septembre 2022) :

- ➔ 4.2. Posologie et mode d'administration (visant à rendre optionnelle la phase d'instauration par voie orale et ajout des données concernant le relais oral avec des traitements antirétroviraux autres que cabotégravir et rilpivirine, sur la base des études FLAIR, ATLAS-2M, LATTE-2 et ATLAS) ;
- ➔ 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (informations concernant les réactions post-injection et ajout des informations de sécurité sur la base des résultats à 96 et 152 semaines de l'étude ATLAS-2M et des analyses multivariées) ;
- ➔ 4.8. Effets indésirables (informations sur la sécurité et l'efficacité du produit sur la base des résultats à 124 semaines de l'étude FLAIR et sur le lien temporel entre la survenue des cas de fièvre et les injections) ;
- ➔ 5.1. Propriétés pharmacodynamiques (informations sur la sécurité et l'efficacité du produit sur la base des résultats à 124 semaines de l'étude FLAIR, ajout des données concernant le relais oral avec des traitements antirétroviraux autres que cabotégravir et rilpivirine, sur la base des études FLAIR, ATLAS-2M, LATTE-2 et ATLAS et ajout des informations d'efficacité sur la base des résultats à 96 et 152 semaines de l'étude ATLAS-2M et des analyses multivariées) ;
- ➔ 5.2. Propriétés pharmacocinétiques (informations sur la sécurité et l'efficacité du produit sur la base des résultats à 124 semaines de l'étude FLAIR) ;

² Avis de la Commission de la transparence relatif à REKAMBYS (rilpivirine). 21 avril 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263060/fr/rekambys-rilpivirine [Consulté le 30/11/2022].

- ➔ 6.3 Durée de conservation (extension de la durée de conservation du produit fini de 2 ans à 3 ans).

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe (cf. Annexe 1).

2. Indication

REKAMBYS (rilpivirine), en association avec le cabotégavir 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 INNTI et des INI (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

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

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

Posologie

Le traitement par REKAMBYS (rilpivirine) peut être initié avec ou sans instauration par voie orale (directement par injection).

Le médecin et le patient peuvent décider d'utiliser les comprimés de rilpivirine pour une instauration par voie orale avant l'initiation des injections de REKAMBYS (rilpivirine) afin d'évaluer la tolérance (voir Tableau I), ou peuvent initier directement le traitement par REKAMBYS (rilpivirine) (voir les recommandations pour la posologie mensuelle dans le Tableau II et pour la posologie tous les 2 mois dans le Tableau III).

Instauration par voie orale

Lorsqu'ils sont utilisés pour l'instauration par voie orale avant l'initiation de REKAMBYS (rilpivirine), la rilpivirine et le cabotégavir 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 cabotégavir. Un comprimé de rilpivirine 25 mg avec un comprimé de cabotégavir 30 mg doivent être pris ensemble une fois par jour pendant le repas (voir Tableau I).

Tableau I. Schéma posologique pour l'instauration orale chez les adultes

	Instauration orale
Médicament	Pendant un mois (au moins 28 jours), suivi de l'injection d'initiation ^a
Rilpivirine	25 mg une fois par jour avec un repas
Cabotégavir	30 mg une fois par jour

^a voir le Tableau II pour le schéma posologique des injections mensuelles et le Tableau III pour le schéma posologique des injections tous les 2 mois

Administration chaque mois

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

Le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou 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 II. Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire mensuelle chez les patients adultes

Médicament	Injection d'initiation	Injections d'entretien
	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration orale (s'il est utilisé)	Un mois après l'injection d'initiation et tous les mois suivants
Rilpivirine	900 mg	600 mg
Cabotégavir	600 mg	400 mg

Administration tous les 2 mois

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

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

Un mois plus tard, 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. 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 III. Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire tous les 2 mois chez les patients adultes

Médicament	Injections d'initiation	Injections d'entretien
	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration orale (s'il est utilisé). Un mois plus tard, une seconde injection d'initiation doit être administrée.	Deux mois après la dernière injection d'initiation et tous les 2 mois suivants
Rilpivirine	900 mg	900 mg
Cabotégravir	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 (rilpivirine) un mois après la dernière injection d'entretien de 600 mg de REKAMBYS (rilpivirine), 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 (rilpivirine) deux mois après la dernière injection d'entretien de 900 mg de REKAMBYS (rilpivirine), 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

Tableau IV et Tableau V 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. Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements antirétroviraux (ARV) pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1 du RCP.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise 1 mois ($\pm$ 7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS (rilpivirine) 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 de deux injections mensuelles, un autre traitement par voie orale doit être instauré un mois ($\pm$ 7 jours) après la dernière injection de REKAMBYS (rilpivirine).

Tableau IV. Recommandations posologiques de REKAMBYS (rilpivirine) 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
≤ 2 mois :	Poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 600 mg dès que possible.
> 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 ». Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements ARV pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1 du RCP.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise deux mois ($\pm$ 7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS (rilpivirine) et de cabotégravir. L'administration par injection doit être reprise le dernier jour de l'administration orale, conformément aux recommandations du Tableau V.

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 (rilpivirine).

Tableau V. Recommandations posologiques de REKAMBYS (rilpivirine) 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	≤ 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 un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
Injection 3 ou ultérieure	≤ 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 (rilpivirine) chez les patients âgés de > 65 ans sont limitées. Aucune adaptation posologique de REKAMBYS (rilpivirine) 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 (rilpivirine) 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 $< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ 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 (rilpivirine) n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de REKAMBYS (rilpivirine) 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 de REKAMBYS (rilpivirine) dans un vaisseau sanguin. La suspension doit être injectée lentement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Avant l'administration, le flacon de REKAMBYS (rilpivirine) doit être amené à température ambiante.

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

REKAMBYS (rilpivirine) doit toujours être co-administré avec le cabotégravir injectable. Les injections de REKAMBYS (rilpivirine) 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 (rilpivirine), 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 pour 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.

Les injections doivent être administrées au niveau du site ventro-glutéal (recommandé) ou dorsoglutéal. »

4. Besoin médical

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 $> 500/\text{mm}^3$.

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 ou 2 agents sont recommandées en première ligne. Elles comprennent :

- une trithérapie à base de 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) à un 3^{ème} agent (1 INI, 1 INNTI ou 1 IP) ;
- une bithérapie à base de 1 INI + 1 INTI (association fixe dolutégravir/lamivudine).

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 pré-existantes, 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.

5. 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 (cabotégravir) + 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.

5.1 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 VI. Médicaments actuellement recommandés en première ligne chez l'adulte comme 3ème agent ou en association fixe

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul ou en association avec 2 INTI						
EDURANT (rilpivirine) Janssen-Cilag	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 ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1.	Date du RI : 06/12/2017	Important (sans un ISP)	Sans objet	Oui
			Date de l'inscription : 09/05/2012	Important (sans un ISP)	ASMR V par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale ≤ 100 000 copies/mL.	

ODEFSEY (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 $\leq$ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1	Date de l'inscription : 14/12/2016	Important (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
DELSTRIGO (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.	Date de l'inscription : 03/04/2019	Important chez les patients avec CV faibles $\leq$ 100 000 copies/mL (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
PIFELTRO (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).	Date de l'inscription : 03/04/2019	Important chez les patients avec CV faibles $\leq$ 100 000 copies/mL (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui

Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls ou en association avec 2 INTI

TIVICAY (dolutegravir) <i>ViiV Healthcare</i>	Non	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	Date de l'inscription : 28/05/2014	Important (sans un ISP)	<i>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir :</i> ASMR III en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique. <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> ASMR IV 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 facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).	Oui
--	-----	--	------------------------------------	-------------------------	---	-----

ISENTRESS (raltegravir) MSD France	Non	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)	Date du RI : 17/04/2019	Important (avec un ISP)	Sans objet.	Oui
			Date de l'inscription : 02/04/2008	Important (avec un ISP)	ASMR III en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP).	
GENVOYA (elvitegravir + co-bicistat + emtricitabine + TAF) Gilead Sciences	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 toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir	Date de l'inscription : 02/03/2016	Important (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1.	Oui
TRIUMEQ (dolutégravir + abacavir + lamivudine) ViiV Healthcare	Non	Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg	Date de l'inscription : 17/12/2014	Important (sans un ISP)	ASMR V par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.	Oui
BIKTARVY (bictégravir + emtricitabine + TAF) Gilead Sciences	Non	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	Date de l'inscription : 05/09/2018	Important (sans un ISP)	ASMR V 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.	Oui
Inhibiteur de protéase (IP)						
PREZISTA	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de	Date du RI : 19/09/2018	Important (avec un ISP)	Sans objet	Oui

(darunavir) <i>Janssen-Cilag</i>		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	Date de l'inscription : 04/07/2007	Important (avec un ISP)	ASMR III en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge des patients adultes infectés par des souches de VIH-1, lourdement prétraités ayant : des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase, un profil génotypique incluant au moins 1 mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les mutations : 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/T/S, 84V ou 90M.
-------------------------------------	--	--	---------------------------------------	-------------------------	---

*classe pharmaco-thérapeutique

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Associations à doses fixes 1 INI + 1 INNTI						
JULUCA (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	Date de l'inscription : 25/07/2018	Important (sans un ISP)	ASMR V : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
Associations à doses fixes 1 INI + 1 INTI						
DOVATO (dolutégravir + lamivudine) <i>ViiV Healthcare</i>	Non	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	Date de l'inscription : 08/01/2020	Important (sans un ISP)	ASMR IV 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 ³ , une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

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

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)		
abacavir	ZIAGEN, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et solution buvable
didanosine	VIDEX, Bristol-Myers Squibb	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
emtricitabine	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
lamivudine	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
stavudine	ZERIT, Bristol-Myers Squibb	gélule et poudre pour solution buvable
zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
ténofovir disoproxil	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	SUSTIVA, Bristol-Myers Squibb et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
étravirine	INTELENCE, Janssen-Cilag	comprimé
névirapine	VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim et génériques	comprimé et suspension buvable

Inhibiteurs de protéase (IP) + potentialisateur

atazanavir	REYATAZ, Bristol-Myers Squibb	gélule
fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIXIVAN, MSD France	gélule
lopinavir/ritonavir	KALETRA, Abbvie	comprimé pelliculé et solution buvable
saquinavir	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
tipranavir	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
ritonavir (potentialisateur)	NORVIR, Abbvie	comprimé pelliculé et suspension buvable
Inhibiteur de fusion		
enfuvirtide	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
Inhibiteur de CCR5		
maraviroc	CELSENTRI, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes d'INTI		
abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare, et génériques	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé

emtricitabine + ténofovir disoproxil	TRUVADA, Gilead Sciences, et génériques	comprimé pelliculé
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	Les formes génériques d'ATRIPLA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé

5.2 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) ;
- la bithérapie recommandée chez les patients virologiquement contrôlés ou naïfs de traitement :
 - dolutégravir + lamivudine : DOVATO (dolutégravir/lamivudine) ou TIVICAY (dolutégravir) + EPIVIR (lamivudine).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

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)³.

Aux Etats-Unis, lors de la soumission du dossier initial auprès de la FDA, seules les données de phase III FLAIR et ATLAS étaient disponibles et il n'a pas été possible d'ajouter au dossier en cours d'instruction les données ATLAS-2M contrairement à ce qui a pu être fait auprès de l'EMA. Le schéma d'administration tous les 2 mois a été récemment approuvé par la FDA le 1er février 2022.

→ 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 Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui en Ecosse et Irlande du Nord. A partir du 6 avril 2022 en Angleterre et au Pays de Galles.	Schéma tous les 2 mois
Allemagne	Oui	Schéma tous les 2 mois
Pays-Bas	Oui	Schéma tous les 2 mois
Belgique	Oui	Schéma tous les 2 mois
Espagne	Oui	Schéma tous les 2 mois
Italie	Oui	Schéma tous les 2 mois

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	21 avril 2021 Inscription
Indication	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). Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement pour le schéma

³ Dossier d'AMM reposant sur les études de phases III FLAIR et ATLAS.

	d'administration tous les 2 mois, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
SMR	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 : – 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/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) ; – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.
ASMR	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 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 immuno-virologique 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.

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de la spécialité REKAMBYS (rilpivirine) 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), en association avec le cabotégravir injectable, avait principalement reposé sur :

- deux études cliniques de phase III, de méthodologie similaire (FLAIR⁴ et ATLAS⁵), contrôlées, de non-infériorité, randomisées, ouvertes, multicentriques, 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 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 dans le cadre de l'étude ATLAS ;
- une étude clinique de phase III contrôlée, de non-infériorité (ATLAS-2M⁶), randomisée, ouverte, multicentrique, 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.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 21 avril 2021 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats à 96 semaines de traitement de l'étude ATLAS 2M⁷ et une analyse multivariée des données à 48 semaines issues des études de phase III (FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M)⁸, ainsi que l'actualisation des données de tolérance.

⁴ Orkin et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.

⁵ Swindells et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1112-1123.

⁶ Overton ET et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet. 2021 Dec 19;396(10267):1994-2005.

⁷ Jaeger H et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e679-e689.

⁸ Cutrell AG et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS. 2021 Jul 15;35(9):1333-1342.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21 avril 2021)²

« 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/mm³ environ selon l'étude et supérieur à 500 cellules/mm³ 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 $\leq$ 350 cellules/mm³ 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/mm³ dans le groupe 1x/mois et de 688 cellules/mm³ dans le groupe 1x/2mois, avec une minorité dont le taux a été < 350 cellules/mm³ (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 ≥ 30 kg/m². 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. »

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation (Etude ATLAS-2M : administration 1x/2 mois versus 1x/mois)

➔ Résultats d'efficacité à 96 semaines (étude ATLAS-2M)

Un total de 1 045 patients virologiquement contrôlés a été randomisé pour recevoir la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP 1x/mois (n = 523) ou 1x/2 mois (n = 522). A 96 semaines, la proportion d'arrêt prématuré du traitement à l'étude a été comparable entre les deux groupes mais les principaux motifs différaient (schéma 1x/2 mois : 9 % d'arrêts, essentiellement en raison d'un événement indésirable (EI) ou d'un manque d'efficacité ; schéma 1x/mois : 10 % 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 (71 %) et 76 % de patients asymptomatiques. Le nombre médian de CD4+ à l'inclusion a été de 642 cellules/mm³ dans le groupe 1x/2 mois et de 688 cellules/mm³ dans le groupe 1x/mois, avec une minorité dont le taux était < 350 cellules/mm³ (7 % versus 5 %). 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 96 semaines de traitement, la proportion de patients en échec virologique (critère secondaire exploratoire) a été de : 2,1 % (11/522) versus 1,1 % (6/523), différence ajustée de 1,0 %, IC_{95%} [-0,6 ; 2,5]. Ces résultats ont été comparables avec ceux à 48 semaines de traitement. Compte tenu du faible nombre de patients en échec virologique, les résultats des analyses en sous-groupe sont difficilement interprétables.

La proportion de patients ayant maintenu une CV d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 96 (critère secondaire) a été de : 91 % versus 90 %, différence ajustée : 0,8 %, IC_{95%} [-2,8 ; 4,3]. Ces résultats confortent la non-infériorité du CAB LP + RPV LP administré tous les 2 mois versus CAB LP + RPV LP administré tous les mois. Les résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt ont été globalement cohérents avec ceux dans la population totale.

➔ Résultats d'efficacité à 152 semaines (étude ATLAS-2M)

Les résultats à 152 semaines de traitement ont été inclus dans le RCP actuellement en vigueur et sont présentés à titre indicatif tels que : « Les résultats d'efficacité à la semaine 152 sont comparables aux résultats du critère d'évaluation principal à la semaine 48 et à la semaine 96. Les injections de rilpivirine plus cabotégravir administrées tous les 2 mois sont non-inférieures à l'administration de la rilpivirine plus cabotégravir tous les mois. Dans une analyse en ITT, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 152 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois (n = 522) et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois (n = 523) était respectivement de 2,7 % et 1,0 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir [VOCABRIA] administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,7 ; IC à 95 % : 0,1, 3,3]). Dans une analyse en ITT, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 152 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois était respectivement de 87 % et 86 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,5 ; IC à 95 % : -2,6, 5,6]). »

8.2 Résistance (données issues des RCP et de l'EPAR)

➔ Résistance et échecs virologiques confirmés⁹

Dans l'étude ATLAS-2M, 11 patients ont satisfait les critères d'EVC jusqu'à la semaine 96, plus nombreux dans le groupe 1x/tous les 2 mois que dans celui 1x/mois : 1,7 % (n = 9) versus 0,4 % (n = 2). Dans 7/11 cas, l'EVC est survenu au cours des 24 premières semaines, et dans 7/11 cas les patients n'avaient pas été pré-exposés à cette bithérapie.

Dans le groupe recevant le traitement tous les 2 mois (9 EVC), respectivement 7 (1,3 %) et 5 (1,0 %) patients avaient des mutations associées à une résistance à la rilpivirine au moment de l'échec (soit 7/9 des patients en échec ; 77,7 %) et/ou au cabotégravir (soit 5/9 des patients en échec ; 55,5 %).

⁹ L'échec virologique confirmé (EVC) était défini par 2 mesures consécutives d'ARN du VIH-1 dans le plasma ≥200 copies/mL après avoir observé une suppression <200 copies/mL.

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 cabotégavir (soit 2/2 des patients en échec ; 100 %).

Selon les informations du laboratoire, parmi les patients en EVC sous CAB LP + RPV LP, tous ont été mis sous une trithérapie orale et tous ont été virologiquement contrôlés à l'exception d'un patient non observant au traitement oral à base d'inhibiteur de protéase.

→ Facteurs associés à un risque d'échec virologique¹⁰

« Des analyses multivariées des études de Phase 3 groupées (ATLAS jusqu'à 96 semaines, FLAIR jusqu'à 124 semaines, ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines) ont examiné l'influence de divers facteurs sur le risque d'EVC. L'analyse des caractéristiques à l'inclusion (ACI) a examiné les caractéristiques des participants et les caractéristiques virologiques à l'inclusion, ainsi que le schéma posologique et l'analyse multivariée (AMV) a inclus les caractéristiques à l'inclusion et a intégré les concentrations plasmatiques du médicament attendues post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec procédure de sélection des variables. Sur un total de 4 291 personnes-années, le taux d'incidence non-ajusté des EVC était de 0,54 par 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4 % des 1 651 participants de ces études).

L'ACI a démontré que les mutations de résistance à la rilpivirine (rapport des taux d'incidence [RTI] = 21,65, $p < 0,0001$), le sous-type A6/A1 du VIH-1 (RTI = 12,87, $p < 0,0001$) et l'indice de masse corporelle (RTI = 1,09 pour une augmentation de 1 unité, $p = 0,04$; RTI = 3,97 pour $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,01$) étaient associées à un EVC. Les autres variables, notamment l'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou les mutations de résistance au CAB/INI, n'étaient pas associées de façon significative à un EVC. Une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques clés suivantes, présentes à l'inclusion, a été associée à un risque accru d'EVC : mutations associées à une résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1 ou $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Tableau VIII).

Tableau VIII. Résultats virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1¹ et $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Caractéristiques à l'inclusion (nombre)	Succès virologique ²	Echec virologique confirmé (en %) ³
0	844 / 970 (87,0)	4 / 970 (0,4)
1	343 / 404 (84,9)	8 / 404 (2,0) ⁴
≥ 2	44 / 57 (77,2)	11 / 57 (19,3) ⁵
TOTAL (intervalle de confiance à 95 %)	1 231 / 1 431 (86,0) (84,1 % ; 87,8 %)	23 / 1 431 (1,6) ⁶ (1,0 % ; 2,4 %)

¹ Classification des sous-types A1 ou A6 du VIH-1 réalisée selon le panel *Los Alamos National Library* issu de la base de données sur les séquences du VIH (juin 2020).

² D'après l'algorithme Snapshot de la FDA : ARN < 50 copies/mL à la semaine 48 pour ATLAS, à la semaine 124 pour FLAIR, à la semaine 152 pour ATLAS-2M.

³ Défini comme deux mesures consécutives du taux d'ARN du VIH ≥ 200 copies/mL.

⁴ Valeur prédictive positive (VPP) : < 1 % ; valeur prédictive négative (VPN) : 98,5 % ; sensibilité : 34,8 % ; spécificité : 71,9 %.

⁵ VPP : 19,3 % ; VPN : 99,1 % ; sensibilité : 47,8 % ; spécificité : 96,7 %.

⁶ Ensemble de données d'analyse comprenant toutes les covariables non-manquantes pour les caractéristiques à l'inclusion (sur un total de 1 651 participants).

Chez les patients présentant au moins deux de ces facteurs de risque, la proportion de sujets ayant eu un EVC était plus élevée que celle observée chez les patients n'ayant aucun ou un seul facteur de

¹⁰ Cutrell et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: A multivariable analysis. *AIDS* 2021, 35:1333–1342.

risque, avec un EVC identifié chez 6/24 patients [25,0 % ; IC à 95% (9,8 % ; 46,7 %)] traités avec le schéma posologique tous les 2 mois et chez 5/33 patients [15,2 % ; IC à 95% (5,1 % ; 31,9 %)] traités avec le schéma posologique mensuel. »

Ces résultats ont été inclus dans la rubrique du 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi des RCP de VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine), afin qu'ils soient pris en compte avant de commencer un traitement avec CAB LP + RPV LP, tel que :

« Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des analyses multivariées qui montrent qu'une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes à l'inclusion peut être associée à un risque accru d'échec virologique : mutations de résistance archivées à la rilpivirine, sous-type du VIH-1 A6/A1 ou IMC ≥ 30 kg/m². Les données disponibles suggèrent qu'un échec virologique survient plus souvent lorsque ces patients sont traités selon le schéma posologique tous les 2 mois par rapport au schéma posologique mensuel. Chez les patients ayant un historique incomplet ou incertain, sans analyses de résistance avant traitement, la prudence est recommandée en présence d'un IMC ≥ 30 kg/m² ou d'un sous-type du VIH-1 A6/A1 (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

8.3 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée en termes de qualité de vie n'a été fournie dans le cadre de cette réévaluation de la spécialité REKAMBYS (rilpivirine) sur la base des résultats jusqu'à 152 semaines de traitement (étude ATLAS-2M) et de l'analyse multivariée des données issues des études de phase III groupées (FLAIR jusqu'à 124 semaines, ATLAS jusqu'à 96 semaines et ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines).

8.4 Tolérance

8.4.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 21 avril 2021)²

« 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. »

8.4.2 Nouvelles données issues de l'étude clinique de phase III (ATLAS-2M – données cumulatives à la semaine 96)

Le profil de tolérance de la bithérapie injectable à libération prolongée est marqué par les réactions au site d'injection (RSI), événement indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté au cours de l'étude clinique ATLAS-2M : 80 % dans le groupe bithérapie tous les deux mois versus 77 % dans le groupe bithérapie mensuelle. Les autres EI les plus fréquents ont été les rhinopharyngites (17 % versus 18 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14 % versus 18 %) et les céphalées (10 % versus 9 %). L'incidence des EI graves a été comparable dans les deux groupes de traitement : 6 % versus 5 %.

Dans la très grande majorité des cas la RSI était de type douleur au site d'injection, rapportée par plus de 70 % des patients dans l'étude ATLAS-2M, plus rarement de type nodules ou d'induration. Aucune RSI considérée comme grave n'a été rapportée entre les semaines 48 et 96. La plupart se sont résolues dans les 7 jours.

Au total, 1 % des événements avec RSI du groupe CAB LP + RPV LP 1x/2 mois (n = 6) et < 1 % (n = 5) du groupe CAB LP + RPV LP 1x/mois ont arrêté le traitement à l'étude.

Dans l'étude ATLAS-2M, un total de 5 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/2 mois et 8 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/mois a rapporté un EI de type hypersensibilité. Seuls 2 cas ont été considérés comme graves, survenus dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/mois. Ces cas graves et un second cas non grave survenu dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/2 mois étaient considérés comme possiblement liés au traitement et ont conduit à l'arrêt du traitement à 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.

8.4.3 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 :

Risques importants identifiés	Sans objet
Risques importants potentiels	Erreurs médicamenteuses

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. Dans l'étude ATLAS-2M, un cas de lésion hépatique médicamenteuse a été rapportée au cours de la phase d'instauration orale (patient provenant de l'étude ATLAS), 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 4ème une lésion hépatique médicamenteuse possiblement liée à un autre traitement interdit.

8.4.4 Données issues des PSUR

Depuis la première évaluation par la Commission, un PBRER est disponible pour la spécialité REKAMBYS (rilpivirine) couvrant la période du 18/03/2020 au 17/03/2021.

L'examen des nouvelles données de sécurité relatives à l'utilisation de REKAMBYS (rilpivirine) après commercialisation ne révèle aucun nouveau problème de sécurité significatif. Le profil de sécurité de REKAMBYS (rilpivirine) reste similaire au profil établi lors des essais cliniques.

REKAMBYS (rilpivirine) continue d'avoir un profil bénéfices/risques favorable pour le traitement des patients dans l'indication autorisée. Le laboratoire continuera à surveiller les effets indésirables suspects associés à l'utilisation de REKAMBYS (rilpivirine). La surveillance continue de la sécurité par le laboratoire garantira que des informations actualisées sur la sécurité soient disponibles.

8.4.5 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans les études avec une administration tous les mois étaient des réactions au site d'injection (jusqu'à 84 %), des céphalées (jusqu'à 12 %) et de la fièvre (10 %). Les EI les plus fréquemment rapportés avec une administration tous les 2 mois étaient des réactions au site d'injection (jusqu'à 76 %), des céphalées (7 %) et de la fièvre (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 IX). 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 $< 1/100$).

Tableau IX. Tableau récapitulatif des effets indésirables¹

Classe de systèmes d'organes (CSO) MedDRA	Catégorie de fréquence	EI pour le traitement rilpivirine + cabotégravir
Affections du système sanguin et lymphatique	Fréquent	diminution du taux de globules blancs ² , diminution de l'hémoglobine ² , diminution du taux de plaquettes ²
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	augmentation du cholestérol total (à jeun) ² , augmentation du cholestérol LDL (à jeun) ²
	Fréquent	diminution de l'appétit ² , augmentation des triglycérides (à jeun) ²
Affections psychiatriques	Fréquent	dépression, anxiété, rêves anormaux, insomnie, troubles du sommeil ² , humeur dépressive ²
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 ²
	Fréquent	nausées, vomissements, douleur abdominale ³ , flatulences, diarrhée, gêne abdominale ² , sécheresse de la bouche ² , augmentation de la lipase
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée ⁴
Affections musculosquelettiques 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 ⁵
	Fréquent	réactions au site d'injection (gonflement, érythème, prurit, ecchymoses, 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

¹ 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.

² Effets indésirables additionnels observés avec la rilpivirine orale dans d'autres études.

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

⁴ 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.

⁵ Fièvre comprend le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : fièvre, sensation de chaud, température augmentée. La majorité des cas de fièvre ont été rapportés dans la semaine suivant les injections

Le profil de sécurité global dans l'étude FLAIR aux semaines 96 et 124 était comparable à celui observé à la semaine 48, sans nouvelles données de sécurité identifiées. Dans la phase d'extension de l'étude FLAIR, il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié après l'initiation du traitement injectable par rilpivirine et cabotégravir directement par injection lié à l'absence de phase d'instauration orale.

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 comme cliniquement pertinents car ils reflètent probablement une compétition entre le cabotégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie de clairance commune (UGT1A1).

Des lipases augmentées ont été observées au cours des essais cliniques avec rilpivirine plus cabotégravir. Des augmentations de la lipase de grade 3 et 4 sont survenues à une incidence plus élevée avec rilpivirine plus cabotégravir qu'avec le TAC. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques et n'ont pas conduit à l'arrêt de rilpivirine plus cabotégravir. Un cas fatal de pancréatite avec une augmentation de la lipase de grade 4 et des facteurs confondants (dont un antécédent de pancréatite) a été rapporté dans l'étude ATLAS-2M et pour lequel le lien de causalité avec le traitement injectable n'a pas pu être exclu. »

8.4.6 Autres informations

Sans objet.

8.5 Données d'utilisation

Du 19 juin 2017 au 30 juin 2021, 25 patients ont été traités par l'association VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) dans le cadre de l'ATU nominative.

Depuis l'arrêté d'inscription sur les listes villes et collectivités (JORF du 17 décembre 2021) de la bi-thérapie VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine), les données de ventes du mois de décembre 2021 et de décembre 2022 sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau X. Données de ventes GERS ville et hôpital des spécialités REKAMBYS et VOCABRIA en décembre 2021 (en unités)

	Décembre 2021	Année 2022*
Total ville et hôpital		
VOCABRIA, comprimés 30 mg	19	2 625
VOCABRIA injectable 600 mg longue durée d'action	150	15 654
REKAMBYS injectable 900 mg longue durée d'action	149	15 753
Ventes ville (unités)		
VOCABRIA, comprimés 30 mg	1	1 587
VOCABRIA injectable 600 mg longue durée d'action	2	6 071
REKAMBYS injectable 900 mg longue durée d'action	2	6 287

Ventes hôpital (unités)

VOCABRIA, comprimés 30 mg	18	1 038
VOCABRIA injectable 600 mg longue durée d'action	148	9 583
REKAMBYS injectable 900 mg longue durée d'action	147	9 466

*Données de ventes cumulatives du 1er janvier au 31 décembre 2022.

8.6 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). A partir des résultats à 96 semaines de traitement (étude ATLAS-2M), les données sur les EVC et les mutations de résistance au cabotégravir et/ou à la rilpivirine ont montré une fréquence plus élevée dans le groupe recevant la bithérapie injectable toutes les 8 semaines que dans le groupe recevant une administration mensuelle (9 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 libération prolongée en gardant à l'esprit les risques individuels et collectifs potentiels qu'il comporte.

En conclusion, les résultats à 96 semaines de l'étude ATLAS-2M comparant l'efficacité de l'association libre CAB LP + RPV LP selon un schéma d'administration tous les deux mois par rapport à un schéma d'administration tous les mois, ont montré une efficacité similaire (non-infériorité conservée en termes d'échec virologique, de réponse virologique et de réponse immunologique) avec les premiers résultats après 48 semaines de traitement à l'étude (cf. Avis de la Commission de la transparence du 21 avril 2021). Selon les données issues du RCP, les résultats d'efficacité à la semaine 152 sont comparables aux résultats d'efficacité observés à la semaine 48 et à la semaine 96. A noter que le taux d'échec virologique confirmé a été plus élevé dans le groupe rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois (n = 522) par rapport au groupe rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois (n = 523) : 2,7 % versus 1,0 % (différence ajustée : 1,7 ; IC_{95%} [0,1 ; 3,3]).

Ces données semblent confirmer que la majorité des patients en échec virologique développent des mutations de résistance aux INI (dont le cabotégravir) et aux INNTI (dont la rilpivirine) (> 60 % des patients en échec virologique). Il est donc important de rappeler la nécessité d'une observance optimale du traitement pour réduire 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) ; ainsi que la prise en compte des facteurs prédictifs d'échec avant l'instauration du traitement. L'analyse multivariée post-hoc des données à 48 semaines issues des études de phase III (FLAIR, ATLAS et

ATLAS-2M) avait mis en évidence un sur-risque d'échecs virologiques lorsque les covariables suivantes étaient présentes chez les patients traités : la mutation associée à une résistance à la rilpivirine à l'inclusion ; le VIH-1 de sous-type A6/A1 (associé au polymorphisme L74I dans l'intégrase) ; la concentration résiduelle de rilpivirine à la semaine 8 (soit 4 semaines après l'injection initiale) et l'IMC. Cette analyse multivariée a été confortée par les résultats actualisés à date d'analyse (ATLAS : 48 semaines, FLAIR : 124 semaines et ATLAS-2M : 152 semaines).

Le profil de tolérance de la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP, selon le rythme d'administration, a été concordant avec les résultats à 48 semaines de traitement à l'étude ATLAS-2M, marqué par des RSI non graves et des EI de type hypersensibilité généralement non graves. Pour rappel, la population sélectionnée limite la portée des résultats. En effet, les critères de non-inclusion étaient multiples 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 identifiés et potentiels 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). L'utilisation pendant la grossesse de cette bithérapie injectable à longue durée d'action est une information manquante.

L'impact de cette stratégie sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou l'observance reste à ce jour non 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.

8.7 Programme d'études

8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etudes à la demande des autorités (PGR)		
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 : septembre 2026
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 : septembre 2026
Post Authorization Safety Study (PASS)	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 : mars 2027
EPPICC - European Pregnancy and	Etude non-interventionnelle pour évaluer les effets de CAB pris au cours de la grossesse chez la mère et le fœtus	Date estimée : 1er rapport intermédiaire à l'issue de la

Paediatric HIV cohort collaboration		25ème grossesse ; puis de la 100ème ; la 200ème et à 12 mois après la 300ème
APR - Antiretroviral Pregnancy Registry	Etude non-interventionnelle pour évaluer les effets de CAB pris au cours de la grossesse chez la mère (issue de la grossesse, avortements, charge virale) et le fœtus	Date estimée : 1er rapport intermédiaire à l'issue de la 25ème grossesse.

Etudes à l'initiative du laboratoire

POLAR (209035) CAB oral (PO) to Long Acting (LA) (R)ollover	Etude « rollover » de l'étude LATTE permettant aux patients qui n'avaient pas encore bénéficié de la bithérapie CAB + RPV injectable libération prolongée (CAB+ RPV LP) administrée tous les deux mois, de la recevoir. Les patients qui ne souhaitaient pas d'injections intramusculaires ont reçu 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
CUSTOMIZE (209493)	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
CARISEL (213199)	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
SOLAR (213500)	Etude de phase 3, contrôlée, randomisée visant à 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

8.7.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
----------------	-------------------	---------------------------

Utilisation du Cabotégravir à libération prolongée dans la prévention pré-exposition (PrEP)

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 ¹¹
-------------------	--	--------------------------------

¹¹ Landovitz RJ et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in low-risk HIV-uninfected individuals: HPTN 077, a phase 2a randomized controlled trial. PLoS Med. 2018 Nov 8;15(11):e1002690.

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.	Données publiées ¹²
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
Développement pédiatrique		
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

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients virologiquement contrôlés¹³

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.

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 événements 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 ;
- diminution du nombre d'antirétroviraux ;
- retrait du ritonavir en association avec atazanavir ;
- remplacement du fumarate de ténofovir disoproxil par du ténofovir alafénamide ;

¹² Landovitz RJ et al; HPTN 083 Study Team. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. N Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):595-608.

¹³ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique. Juillet 2017. Disponible sur : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_optimisation.pdf [Consulté le 17/01/2023].

- diminution du nombre de jours de traitement.

Dans les recommandations françaises et européennes (Rapport Morlat 2018), 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)¹⁴ et PIFELTRO (doravirine)¹⁵ ou DELSTRIGO (doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil)¹⁶ font désormais partie des options de première ligne chez les patients naïfs. De même 2 bithérapies en association fixes sont également disponibles, JULUCA¹⁷ (dolutégravir/rilpivirine) et DOVATO (dolutégravir/lamivudine)¹⁸ 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 et européennes actualisées en 2022, une stratégie de *switch* vers une bithérapie par CAB LP +RPV LP peut être envisagée chez des patients ayant atteint une réponse virologique contrôlée (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois, avec une bonne observance à leur trithérapie orale, et sans antécédent d'échec au traitement, ni de résistance connue ou suspectée au cabotégravir ou à la rilpivirine^{19,20,21}.

Ces recommandations soulignent par ailleurs concernant la bithérapie CAB LP + RPV LP injectable que « même parmi les patients qui reçoivent toutes les injections programmées en temps opportun, il existe un risque d'échec au traitement avec un risque de résistance émergente, y compris des mutations INI et INNTI. Bien que ce risque soit faible (environ 1 % à 2 % dans les essais cliniques), il est plus élevé que par la poursuite du traitement antirétroviral oral avec des régimes à base de dolutégravir ou de bictégravir, et les patients devraient être informés de ce risque avant de passer au traitement antirétroviral injectable à action prolongée. Le risque semble plus élevé lorsque l'administration de cabotégravir et de rilpivirine est toutes les 8 semaines par rapport à une administration toutes les 4 semaines. Les options de traitement pour ceux qui rencontrent un échec thérapeutique avec le cabotégravir à libération prolongée plus la rilpivirine et qui développent une résistance seront limitées, car ni les régimes à base d'INNTI, ni ceux à base d'INI ne sont des choix optimaux. ».

¹⁴ 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/biktary-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux

¹⁵ 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

¹⁶ 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

¹⁷ 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

¹⁸ 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

¹⁹ EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 11.1. October 2022. Disponible sur : <https://www.eacso-ciety.org/guidelines/eacs-guidelines/> [Consulté le 17/01/2023].

²⁰ Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. September 2022. Disponible sur : <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines> [Consulté le 17/01/2023].

²¹ Gandhi RT et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2023 Jan 3;329(1):63-84.

Place de REKAMBYS (rilpivirine) dans la stratégie thérapeutique :

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 cabotégavir + rilpivirine, la Commission considère que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégavir) + 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 cabotégavir 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.

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.

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

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 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 reste 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/mm³ 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^{ère} intention.

➔ Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : REKAMBYS (rilpivirine), en association avec le cabotégravir injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REKAMBYS (rilpivirine) 900 mg suspension injectable, en association avec le cabotégravir injectable, reste :

- 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/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) ;
- 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 au maintien de l'inscription 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/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).

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 %

10.2 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/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.**

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui 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.

10.3 Population cible

Les nouvelles données présentées dans le cadre de cet avis ne sont pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 21 avril 2021 de la spécialité REKAMBYS (rilpivirine))².

11. 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 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.

→ Demandes 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^{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 maintient sa non-recommandation d'utiliser 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.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 16 mars 2022 Date d'examen et d'adoption : 1er février 2023	
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non	
Expertise externe	Non	
Présentation concernée	REKAMBYS 900 mg, suspension injectable à libération prolongée – 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)	
Demandeur	VIIV HEALTHCARE	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 décembre 2020 Date des rectificatifs et teneur : – Opinion favorable du CHMP du 15 septembre 2022 (EMA/H/C/005060/II/0012) : mise à jour du RCP rubriques 4.2 et 5.1 (ajout des données concernant le relais oral avec des traitements antirétroviraux autres que cabotégavir et rilpivirine, sur la base des études FLAIR, ATLAS-2M, LATTE-2 et ATLAS). – Opinion favorable du CHMP du 1 ^{er} septembre 2022 (EMA/H/C/005060/II/0008) : mise à jour du RCP rubriques 4.4 et 5.1 (ajout des données d'efficacité et de sécurité à 96 et 152 semaines issues de l'étude ATLAS-2M et des analyses multivariées). – Opinion favorable du CHMP du 13 janvier 2022 (EMA/H/C/005060/II/0010) : mise à jour du RCP rubrique 4.8 (information relative au lien temporel entre la survenue des cas de fièvre et les injections). – Opinion favorable du CHMP du 16 décembre 2021 (EMA/H/C/005060/II/0006) : mise à jour du RCP rubrique 4.4 (informations concernant les réactions post-injection). – Décision de la Commission Européenne du 19 octobre 2021 (EMA/H/C/005060/II/0004) : mise à jour des rubriques 4.2 (visant à rendre optionnelle la phase d'instauration par voie orale) et des rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP (informations sur la sécurité et l'efficacité du produit), sur la base des résultats à 124 semaines de l'étude FLAIR. – Opinion favorable du CHMP du 4 novembre 2021 (EMA/H/C/005060/IB/0007) : mise à jour du RCP rubrique 6.3 (extension de la durée de conservation du produit fini de 2 ans à 3 ans).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative (date de début : 19 juin 2017 et date de fin : 30 juin 2021) Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Les trois premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.	
Code ATC	J J05 J05A J05AG J05AG05	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Inhibiteurs de la transcriptase reverse non nucléosidiques rilpivirine

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

REKAMBYS 900 mg, 1er février 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Annexe 1. Tableau comparatif des modifications du RCP de REKAMBY (rilpivirine)

En rose, les textes supprimés

46

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

Médica- ment	Instauration orale	Injections d'initiation IM	Injections d'entre- tien IM
	Pendant le mois 1 (au moins 28 jours)	Au mois 2	Mois 3 et suivants
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg	600 mg une fois par mois
Cabotégavir	30 mg une fois par jour	600 mg	400 mg une fois par mois

IM- Injection intramusculaire

Administration tous les 2 mois

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

Le dernier jour **du traitement antirétroviral en cours ou** 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

Médica- ment	Instauration orale	Injections d'initiation IM	Injections d'entre- tien IM
	Pendant le mois 1 (au moins 28 jours)	Au mois 2	Mois 3 et suivants
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg	600 mg une fois par mois
Cabotégavir	30 mg une fois par jour	600 mg	400 mg une fois par mois

IM- Injection intramusculaire

Tableau 2 : Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire mensuelle chez les patients adultes

	Injection d'initiation	Injections d'entretien
Médicament	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration orale (s'il est utilisé)	Un mois après l'injection d'initiation et tous les mois suivants
Rilpivirine	900 mg	600 mg
Cabotégavir	600 mg	400 mg

Administration tous les 2 mois

Injectons 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.

Injectons 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 tous les 2 mois chez les patients adultes

	Instauration orale	Injectons d'initiation IM	Injectons d'entretien IM
Médicament	Pendant le mois 1 (au moins 28 jours)	Au mois 2 et au mois 3	Mois 5 et suivants
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg une fois par mois	900 mg tous les 2 mois
Cabotégavir	30 mg une fois par jour	600 mg une fois par mois	600 mg tous les 2 mois

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

Le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou 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.

Injectons 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 tous les 2 mois chez les patients adultes

	Instauration orale	Injectons d'initiation IM	Injectons d'entretien IM
Médicament	Pendant le mois 1 (au moins 28 jours)	Au mois 2 et au mois 3	Mois 5 et suivants
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg une fois par mois	900 mg tous les 2 mois
Cabotégavir	30 mg une fois par jour	600 mg une fois par mois	600 mg tous les 2 mois

Tableau 3 : Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire tous les 2 mois chez les patients adultes

	Injection d'initiation	Injectons d'entretien
Médicament	Commencer l'injection le dernier jour du traitement ARV en cours ou du traitement d'instauration orale (s'il est utilisé). Un mois plus tard, une seconde injection d'initiation doit être administrée.	Deux mois après la dernière injection d'initiation et tous les 2 mois suivants
Rilpivirine	900 mg	900 mg
Cabotégavir	600 mg	600 mg

[...]

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.
$>$ 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 ».

[...]

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 4 et 5 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.

Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements antirétroviraux (ARV) pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1.

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 4.

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 4 : 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.
$>$ 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 ». Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements ARV pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise deux mois (± 7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS et de cabotégavir. 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 (± 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)	≤ 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)	≤ 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.

[...]

Mode d'administration

Pour administration intramusculaire.

Des précautions doivent être prises pour éviter une injection accidentelle de REKAMBYS 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 cabotégavir injectable. Les injections de REKAMBYS et de cabotégavir doivent être administrées au cours de la même visite,

La première dose du traitement par voie orale doit être prise deux mois (± 7 jours) après les dernières doses d'injection de REKAMBYS et de cabotégavir. L'administration par injection doit être reprise le dernier jour de l'administration orale, conformément aux recommandations du Tableau 5.

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 (± 7 jours) après la dernière injection de REKAMBYS.

Tableau 5 : 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)	≤ 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 un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
Injection 3 ou ultérieure (mois 5 et suivants)	≤ 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.

[...]

Mode d'administration

Pour administration intramusculaire.

Des précautions doivent être prises pour éviter une injection accidentelle de REKAMBYS dans un vaisseau sanguin. La suspension doit être injectée lentement (voir rubrique 4.4).

Avant l'administration, le flacon de REKAMBYS doit être amené à température ambiante.

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 cabotégavir injectable. Les injections de REKAMBYS et de cabotégavir 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).

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.

Les injections doivent être administrées au niveau du site ventroglutéal (recommandé) ou dorsoglutéal.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Caractéristiques à l'inclusion associées à un échec virologique

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des analyses multivariées qui montrent qu'une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes à l'inclusion peut être associée à un risque accru d'échec virologique : mutations de résistance archivées à la rilpivirine, sous-type du VIH-1 A6/A1 ou $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Chez les patients ayant un historique de traitement incomplet ou incertain sans analyses de résistance avant traitement, la prudence est recommandée en présence ; soit d'un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, soit d'un sous-type du VIH-1 A6/A1 (voir rubrique 5.1).

Réactions post-injection

Une administration intraveineuse partielle peut entraîner des effets indésirables dus à des concentrations plasmatiques transitoirement élevées. Dans les études cliniques, des réactions post-injection graves ont été rapportées dans les minutes suivant l'injection de rilpivirine, notamment : dyspnée, agitation, crampes abdominales, bouffées de chaleur, transpiration, engourdissement buccal et variations de la tension artérielle. Ces événements ont été très rares et ont commencé à s'améliorer quelques minutes après l'injection.

Suivre attentivement les « Instructions d'utilisation » lors de la préparation et de l'administration de REKAMBYS afin d'éviter toute administration intraveineuse accidentelle. Observer les patients brièvement (environ 10 minutes) après l'injection. Si un patient présente une réaction post-injection, surveiller et traiter selon les indications cliniques.

[...]

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 pour injection (voir rubrique 6.5).

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.

Les injections doivent être administrées au niveau du site ventro-glutéal (recommandé) ou dorso-glutéal.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Caractéristiques à l'inclusion associées à un échec virologique

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des analyses multivariées qui montrent qu'une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes à l'inclusion peut être associée à un risque accru d'échec virologique : mutations de résistance archivées à la rilpivirine, sous-type du VIH-1 A6/A1 ou $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Les données disponibles suggèrent qu'un échec virologique survient plus souvent lorsque ces patients sont traités selon le schéma posologique tous les 2 mois par rapport au schéma posologique mensuel. Chez les patients ayant un historique de traitement incomplet ou incertain sans analyses de résistance avant traitement, la prudence est recommandée en présence ; soit d'un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, soit d'un sous-type du VIH-1 A6/A1 (voir rubrique 5.1).

Réactions post-injection

Une administration intraveineuse accidentelle peut entraîner des effets indésirables dus à des concentrations plasmatiques transitoirement élevées. Dans les études cliniques, des réactions post-injection graves ont été rapportées dans les minutes suivant l'injection de rilpivirine incluant des symptômes tels que dyspnée, bronchospasme, agitation, crampes abdominales, rash/urticaire, sensations vertigineuses, bouffées congestives, hyperhidrose, engourdissement buccal, et variations de la tension artérielle et douleurs (par ex. dans le dos et la poitrine). Ces événements ont été très rares et ont commencé à s'améliorer quelques minutes après l'injection. Certains patients ont reçu un traitement symptomatique prescrit par leur médecin.

Suivre attentivement les « Instructions d'utilisation » lors de la préparation et de l'administration de REKAMBYS (voir rubrique 4.2) afin d'éviter toute administration intraveineuse accidentelle. Observer les patients brièvement (environ 10 minutes) après l'injection. Si un patient présente une réaction post-injection, surveiller et traiter selon les indications cliniques.

[...]

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Tableau des interactions

Les interactions établies et théoriques sélectionnées entre la rilpivirine et les médicaments co-administrés sont présentées dans le Tableau 5 et se basent sur les études menées sur la rilpivirine orale, ou sont des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de survenir (l'augmentation est indiquée par le symbole « ↑ », la diminution par « ↓ », l'absence de changement par « ↔ », « NA » signifie non applicable, et « IC » intervalle de confiance).

Tableau 5 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100).

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des effets indésirables¹

Classe de systèmes d'organes (CSO) MedDRA	Catégorie de fréquence	EI pour le traitement rilpivirine + cabotégravir
Affections du système sanguin et lymphatique	Fréquent	diminution du taux de globules blancs ² , diminution de l'hémoglobine ² , diminution du taux de plaquettes ²
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	augmentation du cholestérol total (à jeun) ² , augmentation du cholestérol LDL (à jeun) ²
	Fréquent	Diminution de l'appétit ² , augmentation des triglycérides (à jeun) ²
Affections psychiatriques	Fréquent	dépression, anxiété, rêves anormaux, insomnie, troubles du sommeil ² , humeur dépressive ²

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Tableau des interactions

Les interactions établies et théoriques sélectionnées entre la rilpivirine et les médicaments co-administrés sont présentées dans le Tableau 6 et se basent sur les études menées sur la rilpivirine orale, ou sont des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de survenir (l'augmentation est indiquée par le symbole « ↑ », la diminution par « ↓ », l'absence de changement par « ↔ », « NA » signifie non applicable, et « IC » intervalle de confiance).

Tableau 6 : Interactions et recommandations posologiques avec d'autres médicaments

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

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 7). Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100).

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des effets indésirables¹

Classe de systèmes d'organes (CSO) MedDRA	Catégorie de fréquence	EI pour le traitement rilpivirine + cabotégravir
Affections du système sanguin et lymphatique	Fréquent	diminution du taux de globules blancs ² , diminution de l'hémoglobine ² , diminution du taux de plaquettes ²
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	augmentation du cholestérol total (à jeun) ² , augmentation du cholestérol LDL (à jeun) ²
	Fréquent	Diminution de l'appétit ² , augmentation des triglycérides (à jeun) ²
Affections psychiatriques	Fréquent	dépression, anxiété, rêves anormaux, insomnie, troubles du sommeil ² , humeur dépressive ²

Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalées	Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalées
	Fréquent	sensations vertigineuses		Fréquent	sensations vertigineuses
	Peu fréquent	somnolence, réactions vasovagales (en réponse aux injections)		Peu fréquent	somnolence, réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	augmentation de l'amylase pancréatique ²	Affections gastro-intestinales	Très fréquent	augmentation de l'amylase pancréatique ²
	Fréquent	nausées, vomissements, douleur abdominale ³ , flatulences, diarrhée, gêne abdominale ² , sécheresse de la bouche ² , augmentation de la lipase ²		Fréquent	nausées, vomissements, douleur abdominale ³ , flatulences, diarrhée, gêne abdominale ² , sécheresse de la bouche ² , augmentation de la lipase ²
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	hépatotoxicité	Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée ⁴	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée ⁴
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	myalgie	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 ⁵	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	réactions au site d'injection (douleur et gêne, nodule, induration), fièvre ⁵
	Fréquent	réactions au site d'injection (gonflement, érythème, prurit, ecchymoses, sensation de chaleur, hématome), fatigue, asthénie, malaise		Fréquent	réactions au site d'injection (gonflement, érythème, prurit, ecchymoses, sensation de chaleur, hématome), fatigue, asthénie, malaise
	Peu fréquent	réactions au site d'injection (cellulite, abcès, anesthésie, hémorragie, changement de couleur)		Peu fréquent	réactions au site d'injection (cellulite, abcès, anesthésie, hémorragie, changement de couleur)
Investigations	Fréquent	augmentation du poids	Investigations	Fréquent	augmentation du poids

	Peu quent	fré- quent	augmentation des transaminases, augmenta- tion de la bilirubine sanguine		Peu quent	fré- quent	augmentation des transaminases, augmenta- tion de la bilirubine sanguine
	¹ 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. ² Effets indésirables additionnels observés avec la rilpivirine orale dans d'autres études. ³ Douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : douleur abdominale, douleur de la partie supérieure de l'abdomen. ⁴ 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. ⁵ Fièvre comprend le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : fièvre, sensation de chaud, température augmentée. [...]				¹ 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. ² Effets indésirables additionnels observés avec la rilpivirine orale dans d'autres études. ³ Douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : douleur abdominale, douleur de la partie supérieure de l'abdomen. ⁴ 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. ⁵ Fièvre comprend le groupe de termes préférentiels MedDRA suivant : fièvre, sensation de chaud, température augmentée. La majorité des cas de fièvre ont été rapportés dans la semaine suivant les injections. Le profil de sécurité global dans l'étude FLAIR aux semaines 96 et 124 était comparable à celui observé à la semaine 48, sans nouvelles données de sécurité identifiées. Dans la phase d'extension de l'étude FLAIR, il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié après l'initiation du traitement injectable par rilpivirine et cabotégavir directement par injection lié à l'absence de phase d'instauration orale. [...]		
5.1	Propriétés pharmacodynamiques			5.1	Propriétés pharmacodynamiques		
	[...] Données groupées des études de phase 3 À l'inclusion, dans l'analyse groupée, dans le bras rilpivirine plus cabotégavir, l'âge médian des patients était de 38 ans, 27 % étaient des femmes, 27 % étaient non caucasiens, 1 % étaient âgés de ≥ 65 ans et 7 % avaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement. Le critère d'évaluation principal des deux études était la proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E). Dans une analyse groupée des deux études de phase 3, rilpivirine plus cabotégavir était non-inférieur au TAC en ce qui concerne la proportion de patients avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL (1,9 % et 1,7 % respectivement) à la semaine 48. La différence ajustée entre le traitement rilpivirine plus cabotégavir et le TAC (0,2 ; IC à				[...] Données groupées des études de phase 3 À l'inclusion, dans l'analyse groupée, dans le bras rilpivirine plus cabotégavir, l'âge médian des patients était de 38 ans, 27 % étaient des femmes, 27 % étaient non caucasiens, 1 % étaient âgés de ≥ 65 ans et 7 % avaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement. Le critère d'évaluation principal des deux études était la proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E). Dans une analyse groupée des deux études de phase 3, rilpivirine plus cabotégavir était non-inférieur au TAC en ce qui concerne la proportion de patients avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL (1,9 % et 1,7 % respectivement) à la semaine 48. La différence ajustée entre le traitement rilpivirine plus cabotégavir et le TAC (0,2 ; IC à		

95 % : -1,4, 1,7) a atteint le critère de non-infériorité (borne supérieure de l'IC à 95 % inférieure à 4 %) [voir le Tableau 7].

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats de la semaine 48, incluant les résultats selon les caractéristiques principales à l'inclusion, pour FLAIR, ATLAS, ainsi que les données groupées, sont présentés dans le Tableau 7 et le Tableau 8.

Tableau 7: Résultats virologiques du traitement randomisé dans FLAIR et ATLAS à la semaine 48 (analyse Snapshot)

[...]

Tableau 8 Proportion de patients avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 $\geq$ 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (Snapshot des résultats)

[...]

Dans les études ATLAS et FLAIR, les différences entre les traitements étaient comparables quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion (numération CD4+, sexe, âge, origine ethnique, IMC, classe du 3ème agent à l'inclusion).

Dans l'étude FLAIR, les résultats à 96 semaines sont restés cohérents avec ceux obtenus à 48 semaines. La proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 $\geq$ 50 copies/mL était respectivement de 3,2 % pour rilpivirine plus cabotégravir (n = 283) et 3,2 % pour le TAC (n = 283) (différence ajustée entre le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir et le TAC [0,0 ; IC à 95 % : -2,9, 2,9]). La proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL était respectivement de 87 % pour REKAMBYS plus cabotégravir et 89 % pour le TAC (différence ajustée entre le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir et le TAC [-2,8 ; IC à 95 % : -8,2, 2,5]).

Administration tous les 2 mois

[...]

Tableau 9 Résultats virologiques du traitement randomisé d'ATLAS-2M à 48 semaines (analyse Snapshot)

[...]

95 % : -1,4, 1,7) a atteint le critère de non-infériorité (borne supérieure de l'IC à 95 % inférieure à 4 %) [voir le Tableau 8].

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats de la semaine 48, incluant les résultats selon les caractéristiques principales à l'inclusion, pour FLAIR, ATLAS, ainsi que les données groupées, sont présentés dans le Tableau 8 et le Tableau 9.

Tableau 8: Résultats virologiques du traitement randomisé dans FLAIR et ATLAS à la semaine 48 (analyse Snapshot)

[...]

Tableau 9 Proportion de patients avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 $\geq$ 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (Snapshot des résultats)

[...]

Dans les études ATLAS et FLAIR, les différences entre les traitements étaient comparables quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion (numération CD4+, sexe, âge, origine ethnique, IMC, classe du 3ème agent à l'inclusion).

Données à la semaine 96 de l'étude FLAIR

Dans l'étude FLAIR, les résultats à 96 semaines sont restés cohérents avec ceux obtenus à 48 semaines. La proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 $\geq$ 50 copies/mL était respectivement de 3,2 % pour rilpivirine plus cabotégravir (n = 283) et 3,2 % pour le TAC (n = 283) (différence ajustée entre le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir et le TAC [0,0 ; IC à 95 % : -2,9, 2,9]). La proportion de patients présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL était respectivement de 87 % pour REKAMBYS plus cabotégravir et 89 % pour le TAC (différence ajustée entre le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir et le TAC [-2,8 ; IC à 95 % : -8,2, 2,5]).

Injection directe versus instauration orale, données à la semaine 124 de l'étude FLAIR

Dans l'étude FLAIR, une évaluation de la sécurité et de l'efficacité a été réalisée à la semaine 124 chez les patients choisissant, à la semaine 100, de passer de l'abacavir/dolutégavir/lamivudine à rilpivirine plus cabotégravir dans la phase d'extension. Les patients avaient la possibilité de changer de traitement avec ou sans phase d'instauration orale, conduisant à un groupe instauration orale et un groupe injection directe.

À la semaine 124, la proportion de patients ayant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 $\geq$ 50 copies/mL était de 1/121 (0,8 %) et de 1/111 (0,9 %) pour respectivement, les groupes instauration orale et injection directe. Les taux de contrôle virologique (ARN de VIH-1 < 50 copies/mL) étaient similaires dans le deux groupes instauration orale (113/121 [93,4 %]) et injection directe (110/111 [99,1 %]).

Administration tous les 2 mois

[...]

Tableau 10 Résultats virologiques du traitement randomisé d'ATLAS-2M à 48 semaines (analyse Snapshot)

[...]

Tableau 10 Proportion de patients dans ATLAS-2M avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (analyse Snapshot des résultats)

[...]

Dans l'étude ATLAS-2M, les différences entre les traitements n'étaient pas cliniquement significatives pour le critère d'évaluation principal quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion (taux de lymphocytes CD4+, sexe, origine ethnique, IMC, âge et exposition antérieure à cabotégravir/rilpivirine).

Analyses post-hoc

Des analyses multivariées des études de phase 3 groupées (ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M), incluant des données de 1 039 adultes infectés par le VIH sans exposition antérieure à rilpivirine plus cabotégravir, ont examiné l'influence des caractéristiques des participants et des caractéristiques virologiques à l'inclusion, du schéma posologique et des concentrations plasmatiques du médicament post-inclusion sur l'émergence d'échec virologique confirmé (EVC), à l'aide d'un modèle de régression avec procédure de sélection des

Tableau 11 Proportion de patients dans ATLAS-2M avec un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (analyse Snapshot des résultats)

[...]

Dans l'étude ATLAS-2M, les différences entre les traitements n'étaient pas cliniquement significatives pour le critère d'évaluation principal quelles que soient les caractéristiques à l'inclusion (taux de lymphocytes CD4+, sexe, origine ethnique, IMC, âge et exposition antérieure à cabotégravir/rilpivirine).

Les résultats d'efficacité à la semaine 96 sont comparables aux résultats du critère d'évaluation principal à la semaine 48. Les injections de rilpivirine plus cabotégravir administrées tous les 2 mois sont non-inférieures à l'administration de la rilpivirine plus cabotégravir tous les mois. La proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 96 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois ($n = 522$) et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois ($n = 523$) était respectivement de 2,1 % et 1,1 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,0 ; IC à 95 % : -0,6, 2,5]). La proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 96 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois était respectivement de 91 % et 90,2 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [0,8 ; IC à 95 % : -2,8, 4,3]).

Les résultats d'efficacité à la semaine 152 sont comparables aux résultats du critère d'évaluation principal à la semaine 48 et à la semaine 96. Les injections de rilpivirine plus cabotégravir administrées tous les 2 mois sont non-inférieures à l'administration de la rilpivirine plus cabotégravir tous les mois. Dans une analyse en ITT, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 152 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois ($n = 522$) et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois ($n = 523$) était respectivement de 2,7 % et 1,0 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,7 ; IC à 95 % : 0,1, 3,3]). Dans une analyse en ITT, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 152 dans les groupes rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les mois était respectivement de 87 % et 86 % (différence ajustée entre les traitements rilpivirine plus cabotégravir administrés tous les 2 mois et administrés tous les mois [1,5 ; IC à 95 % : -2,6, 5,6]).

Analyses post-hoc

Des analyses multivariées des études de phase 3 groupées (ATLAS jusqu'à 96 semaines, FLAIR jusqu'à 124 semaines, ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines) ont examiné l'influence de divers facteurs sur le risque d'EVC. L'analyse des caractéristiques à l'inclusion (ACI) a examiné les caractéristiques des participants et les caractéristiques virologiques à l'inclusion, ainsi que le schéma posologique et l'analyse multivariée (AMV) a inclus les concentrations plasmatiques du médicament post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec procédure de sélection des variables. Jusqu'à la semaine 48,

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/m² (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. Aucune des caractéristiques présentes à l'inclusion, prise isolément, n'était prédictive d'un échec virologique. Cependant, la combinaison d'au moins deux des caractéristiques suivantes, présentes à l'inclusion, a été associée à un risque accru d'EVC : mutations associées à une résistance à la rilpivirine, VIH-1 de sous-type A6/A1 ou IMC ≥ 30 kg/m² (Tableau 11).

Tableau 11 Résultats à la semaine 48 selon les caractéristiques principales présentes à l'inclusion : mutations associées à une résistance à la rilpivirine, VIH-1 de sous-type A6/A1 et IMC ≥ 30 kg/m²

Caractéristiques à l'inclusion (nombre)	Succès virologique (%) ²	Echec virologique confirmé (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
≥ 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
TOTAL (Intervalle de confiance à 95%)	980/1039 (94,3) (92,74%, 95,65%)	13/1039 (1,25) (0,67%, 2,13%)

¹ Classification des sous-types A1 ou A6 du VIH-1 réalisée selon le panel Los Alamos National Library issu de la base de données sur les séquences du VIH (juin 2020)

² Présence d'un taux d'ARN < 50 copies/mL, d'après l'algorithme Snapshot de la FDA.

³ Défini comme deux mesures consécutives du taux d'ARN du VIH ≥ 200 copies/mL.

⁴ Valeur prédictive positive (VPP) : < 1 % ; valeur prédictive négative (VPN) : 98 % ; sensibilité : 8 % ; spécificité : 74 %.

⁵ VPP : 26 % ; VPN : 99,6 % ; sensibilité : 69 % ; spécificité : 97,5 %.

[...]

sur les 1 039 participants à ces études, 13 d'entre eux (1,25 %) ont eu un EVC sous rilpivirine plus cabotégravir. Sur un total de 4 291 personnes-années, le taux d'incidence non-ajusté des EVC était de 0,54 par 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4% des 1 651 participants de ces études).

L'ACI a démontré que les mutations de résistance à la rilpivirine (rapport des taux d'incidence [RTI] = 21,65, $p < 0,0001$), le sous-type A6/A1 du VIH-1 (RTI = 12,87, $p < 0,0001$) et l'indice de masse corporelle (RTI = 1,09 pour une augmentation de 1 unité, $p = 0,04$; RTI = 3,97 pour ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$) étaient associées à un EVC. Les autres variables, notamment l'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou les mutations de résistance au CAB/INI, n'étaient pas associées de façon significative à un EVC. Une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques clés suivantes, présentes à l'inclusion, a été associée à un risque accru d'EVC : mutations associées à une résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1 ou IMC ≥ 30 kg/m² (Tableau 12).

Tableau 12 Résultats virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1 et IMC ≥ 30 kg/m²

Caractéristiques à l'inclusion (nombre)	Succès virologique (%) ²	Echec virologique confirmé (%) ³
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ⁴
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ⁵
TOTAL (Intervalle de confiance à 95%)	1231/1431 (86,0) (84,1% ; 87,8%)	23/1431 (1,6) ⁶ (1,0% ; 2,4%)

¹ Classification des sous-types A1 ou A6 du VIH-1 réalisée selon le panel Los Alamos National Library issu de la base de données sur les séquences du VIH (juin 2020).

² D'après l'algorithme Snapshot de la FDA : ARN < 50 copies/mL à la semaine 48 pour ATLAS, à la semaine 124 pour FLAIR, à la semaine 152 pour ATLAS-2M.

³ Défini comme deux mesures consécutives du taux d'ARN du VIH ≥ 200 copies/mL.

⁴ Valeur prédictive positive (VPP) : < 1 % ; valeur prédictive négative (VPN) : 98,5 % ; sensibilité : 34,8 % ; spécificité : 71,9 %.

⁵ VPP : 19,3 % ; VPN : 99,1 % ; sensibilité : 47,8 % ; spécificité : 96,7 %.

⁶ Ensemble de données d'analyse comprenant toutes les covariables non-manquantes pour les caractéristiques à l'inclusion (sur un total de 1 651 participants).

Chez les patients présentant au moins deux de ces facteurs de risque, la proportion de sujets ayant eu un EVC était plus élevée que celle observée chez les patients n'ayant aucun ou un seul facteur de risque, avec un EVC identifié chez 6/24 patients [25,0 % ; IC

	à 95% (9,8 % ; 46,7 %)] traités avec le schéma posologique tous les 2 mois et chez 5/33 patients [15,2 % ; IC à 95% (5,1 % ; 31,9 %)] traités avec le schéma posologique mensuel. Relais par voie orale avec d'autres traitements ARV Une analyse rétrospective des données poolées de 3 études cliniques (FLAIR, ATLAS-2M et LATTE-2/étude 200056) a inclus 29 sujets qui ont reçu un traitement de relais par voie orale pendant une durée médiane de 59 jours (25ème et 75ème centile 53-135) avec un traitement ARV autre que rilpivirine plus cabotégravir (relais oral alternatif) pendant le traitement par REKAMBYS plus cabotégravir à longue durée d'action en injections intramusculaires (IM). L'âge médian des sujets étaient de 32 ans, 14 % étaient des femmes, 31 % étaient non caucasiens, 97 % ont reçu un traitement à base d'inhibiteurs de l'intégrase (INI) pour le relais oral alternatif, 41 % ont reçu un INNTI dans le cadre de leur traitement de relais oral alternatif (incluant la rilpivirine dans 11/12 cas) et 62 % ont reçu un INTI. Trois sujets se sont retirés de l'étude pendant le relais oral ou peu de temps après le relais oral pour des raisons non liées à la sécurité. Une suppression virologique a été maintenue chez la majorité (≥ 96 %) des sujets (ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL). Au cours du relais par un traitement oral alternatif et durant la période suivant le relais oral alternatif (jusqu'à 2 injections de REKAMBYS plus cabotégravir après le relais oral), aucun cas d'EVC (ARN plasmatique du VIH-1 confirmé ≥ 200 copies/mL) n'a été observé. [...]
--	--

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de REKAMBYS ont été évaluées chez des adultes sains et des adultes infectés par le VIH-1.

Tableau 12 Paramètres pharmacocinétiques de population suite à l'administration de rilpivirine orale une fois par jour et suite aux injections intramusculaires de REKAMBYS d'initiation et d'entretien mensuelles ou tous les 2 mois

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5ème ; 95ème centile)		
		ASC(0-tau)b (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Ctaub (ng/mL)
Instauration oralec	25 mg une fois par jour	2 083 (1 125 ; 3 748)	116 (48,6 ; 244)	79,4 (31,8 ; 177)
Injection d'initiationa,d	Dose initiale de 900 mg en IM	44 854 (21 712 ; 87 528)	144 (93,9 ; 220)	42,0 (21,8 ; 78,9)
Injection mensuellea,e	600 mg en IM une fois par mois	67 703 (39 029 ; 117 472)	120 (68,2 ; 208)	84,9 (49,4 ; 146)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de REKAMBYS ont été évaluées chez des adultes sains et des adultes infectés par le VIH-1.

Tableau 13 Paramètres pharmacocinétiques de population suite à l'administration de rilpivirine orale une fois par jour et suite aux injections intramusculaires de REKAMBYS d'initiation et d'entretien mensuelles ou tous les 2 mois

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5ème ; 95ème per-centile)		
		ASC(0-tau)b (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Ctaub (ng/mL)
Instauration oralec	25 mg une fois par jour	2 083 (1 125 ; 3 748)	116 (48,6 ; 244)	79,4 (31,8 ; 177)
Injection d'initiationa,d	Dose initiale de 900 mg en IM	44 842 (21 712 ; 87 575)	144 (93,9 ; 221)	41,9 (21,7 ; 78,9)
Injection mensuellea,e	600 mg en IM une fois par mois	68 324 (39 042 ; 118 111)	121 (68,1 ; 210)	85,8 (49,6 ; 147)

Injection tous les 2 mois,a	900 mg en IM tous les 2 mois	127 031 (74 845 ; 211 644)	133 (77,8 ; 223)	65,6 (36,9 ; 113)	Injection tous les 2 mois,a	900 mg en IM tous les 2 mois	132 450 (76 638 ; 221 783)	138 (80,6 ; 228)	68,9 (38,0 ; 119)
a Basé sur des estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population pour la rilpivirine en IM (données compilées de FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M). b tau est l'intervalle entre les doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 ou 2 mois pour les injections IM mensuelles ou les injections IM tous les 2 mois. c Pour la rilpivirine orale, Ctau représente les données observées compilées de FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M, ASC(0-tau) et Cmax représentent les données pharmacocinétiques provenant des études de phase 3 de la rilpivirine orale. d La Cmax de l'injection d'initiation reflète principalement l'administration orale car l'injection d'initiation a été faite le même jour que la dernière dose orale. e Données de la semaine 48. [...]					a Basé sur des estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population pour la rilpivirine en IM (données compilées de FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M). b tau est l'intervalle entre les doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 ou 2 mois pour les injections IM mensuelles ou les injections IM tous les 2 mois. c Pour la rilpivirine orale, Ctau représente les données observées compilées de FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M, ASC(0-tau) et Cmax représentent les données pharmacocinétiques provenant des études de phase 3 de la rilpivirine orale. d En cas d'administration après une instauration orale, la Cmax de l'injection d'initiation reflète principalement l'administration orale car l'injection d'initiation a été faite le même jour que la dernière dose orale. En cas d'administration sans instauration orale (directement par injection, n = 110), la Cmax de la moyenne géométrique (5e, 95e percentile) observée pour la rilpivirine (1 semaine après l'injection d'initiation) était de 68,0 ng/mL (27,5 ; 220) et la Ctau était de 48,9 ng/mL (17,7 ; 138). e Données de la semaine 48. [...]				
6.3 Durée de conservation					6.3 Durée de conservation				
2 ans [...]					3 ans [...]				
9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION					9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION				
					Date de première autorisation : 17 décembre 2020				