

Version du 11/05/2022

Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekambys® tous les 2 mois chez les patients infectés par le VIH

Validé par le **Groupe Pharmacologie et Résistance - AC43 de l'ANRS – MIE**

V2. : Mise à jour consécutive à l'autorisation de prescrire l'association sans phase orale de *lead-in*

Ce document sera mis à jour régulièrement en fonction des données disponibles de la littérature et de l'évolution de la prise en charge thérapeutique.

Discussion sur les modalités de suivi et de prise en charge pharmacologique des patients infectés par le VIH traités par l'association Cabotégravir/Rilpivirine administrés en intramusculaire tous les 2 mois (longue durée d'action) hors protocole de recherche clinique.

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) des antirétroviraux (ARV) est officiellement recommandé en France dans un certain nombre de situations, en raison d'une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et des relations pharmacocinétique-pharmacodynamique (efficacité virologique et/ou toxicité) établies pour un certain nombre d'ARV (1).

Dans le cadre de la mise à disposition de l'association injectable à longue durée d'action de cabotégravir et rilpivirine, nous proposons les modalités suivantes pour la mise en place du STP pour ces deux composés.

1. Niveau de preuve

Ces recommandations s'appuient sur :

- **les données de pharmacocinétique des essais de phase 3** (Flair et Atlas, données « poolées ») à la semaine 48 rapportant une variabilité interindividuelle importante des concentrations plasmatiques résiduelles (Cmin) de cabotégravir et rilpivirine avec des valeurs inférieures à la moyenne géométrique pour les patients en échec (2).

- **l'analyse multivariée des échecs des essais de phase 3 Flair et Atlas** (3) identifiant la concentration plasmatique résiduelle de rilpivirine 4 semaines après l'injection d'instauration parmi les facteurs prédictifs de risque de l'échec virologique. L'analyse rapporte que la présence d'au moins deux des facteurs de risque à l'initiation parmi le sous-type viral A1/A6, la présence de mutations de résistance archivées à la rilpivirine, ou un IMC ≥ 30 kg/m² était associée à un risque d'échec plus important (25.7 %). Une concentration plasmatique résiduelle de cabotégravir 4 semaines après l'injection d'instauration plus faible a également été associée à un IMC plus élevé (4). Cette variable associée à l'échec ne ressort pas comme prédictive dans l'analyse multivariée mais doit rester un point de vigilance dans le contexte de vraie vie. En effet, les données récentes de l'essai Flair à la semaine 124 rapporte un nouvel échec survenu entre S96 et S124, chez une personne présentant deux des facteurs de risque identifiés : le sous-type viral A6 et une Cmin de rilpivirine inférieure à 32 ng/mL (24.6 ng/mL) ainsi qu'une Cmin de cabotégravir inférieure à 1120 ng/mL (1005 ng/mL). Un échec supplémentaire chez un patient obèse du groupe sans phase orale de *lead-in* a été recensé, avec des Cmin faibles : cabotégravir 349 ng/mL; rilpivirine 16.4 ng/mL à S4. Les résultats d'Atlas-2M à la semaine 152 rapporte également parmi les échecs (13/1085 dont 11 dans le bras tous les 2 mois), la présence d'au moins deux facteurs de risque à l'initiation pour 60% de ceux ayant échappé avant S48 et au moins 1 facteur de risque pour 2/3 ayant échappé après S48 (11).

A titre d'information, une étude française récente réalisée sur 3 sites parisiens rapporte une prévalence de 10.1 % de virus A6/A1 OU résistant à la rilpivirine (avec 1 des 2 facteurs virologiques de

risque d'échec) et une prévalence < 0,5 % de virus A6/A1 ET résistant à la rilpivirine (avec les 2 facteurs virologiques de risque d'échec) (5).

- **l'avis de la commission de transparence, préconisant une surveillance pharmacologique, en particulier chez le sujet obèse (6) :**

« 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. »

2. Indications du STP et modalités

Le prélèvement est réalisé sur tube héparinate de lithium sans gel ou EDTA (compatible avec les échantillons prélevés pour la réalisation des charges virales VIH-1), comme recommandé pour le dosage des antirétroviraux :

- **A la fin de la phase orale de *lead-in* (S4-VO)**, en période résiduelle (T>20h) si schéma avec phase de *lead-in* orale.
- **A 1 mois**, soit 4 semaines **après la 1^{ère} injection IM (S4-IM)**, avant la nouvelle administration, quel que soit le schéma avec ou sans phase orale de *lead-in*.
- A minima, dans les indications suivantes :
 - en cas **d'oubli** ou **d'injection(s) manquée(s)**, et ce avant la reprise du traitement comme définie dans le résumé des caractéristiques produit (RCP)
 - en cas **de survenue d'effets indésirables**
 - en cas **d'échec virologique** (incluant les virémies résiduelles)
 - en cas de **découverte d'une grossesse sous traitement***
 - en cas **d'interaction médicamenteuse** pouvant altérer significativement l'exposition de cabotégravir et/ou de rilpivirine (**cf. liste ci-dessous)
 - lors du contrôle de la charge virale chez les patients présentant un **IMC ≥ 30 kg/m² et/ou un sous-type viral A1/A6.**

Le dosage doit être effectué en résiduel, soit avant l'injection suivante ou avant la reprise du traitement selon les recommandations du RCP en cas d'injections manquées (préciser le délai d'interruption supposé) (7,8).

*En cas de découverte d'une grossesse en cours de traitement, un suivi des concentrations plasmatiques est conseillé que le traitement soit maintenu (documentation et suivi avec l'évolution du poids) ou arrêté (suivi de la décroissance des concentrations plasmatiques compte tenu de la longue demi-vie d'élimination des deux composés sous cette forme galénique). La fréquence du suivi sera déterminée au cas par cas en fonction du contexte et discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

3. Interprétation du STP

Il n'existe pas à ce jour de valeur cible précise officiellement validée en traitement de maintenance et correspondant à ces modalités d'administration.

A ce jour, une surveillance est donc proposée par rapport aux valeurs attendues et publiées dans les monographies respectives avec **un seuil d'alerte correspondant au 1^{er} quartile des concentrations plasmatiques résiduelles** présentées dans l'analyse multivariée des échecs (3, 7-8,10).

Une concentration plasmatique résiduelle (Cmin) inférieure à ce seuil devra faire **l'objet d'une recommandation de surveillance rapprochée d'un point de vue virologique et d'un nouveau contrôle pharmacologique après vérification de l'absence d'autre facteur ayant été associé aux échecs virologiques** (génotype viral, profil de résistances, IMC).

Concentrations plasmatiques résiduelles de Cabotégravir et Rilpivirine après administration orale et injectable

Moyenne géométrique [5^{ème} ; 95^{ème} percentiles]†

	S4-VO*	S4-IM**		S48 A l'état d'équilibre	Seuil d'alerte‡
	Fin de période lead-in oral	Avec lead-in oral	Injection Directe	Tous schémas	Tous schémas
Cabotégravir, (ng/mL)	4600 [2800 ; 7500]	1500 [650 ; 2900]	1430 [400 ; 3900]	1600 [800 ; 3000]	< 1120
Rilpivirine (ng/mL)	79.4 [31.8 ; 177]	42.0 [21.8; 78.9]	48.9 [17.7 ; 138]	65.6 [36.9; 113]	< 32

*: fin de la période de « lead-in » soit après la dernière dose orale ; **: 4 semaines après l'injection d'initiation ; †estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population des données poolées des essais de phase 3 Flair/Atlas/Atlas-2M (7,8,10); ‡Valeur correspondant au 1^{er} quartile des Cmin à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3 (3).

Pour information, la concentration inhibitrice 90 ajustée à la liaison protéique ou CI_{90-ap} est respectivement de 166 ng/mL pour cabotégravir et de 12 ng/mL pour rilpivirine.

**Liste des interactions contre-indiquées et non recommandées avec le cabotégravir et/ou la rilpivirine en administration injectable :

- contre-indiquées car diminution significative de l'exposition plasmatique du cabotégravir et de la rilpivirine : dexaméthasone (sauf dose unique), carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbazépine, rifabutine, rifampicine, rifapentine.
- non recommandées car augmentation attendue de l'exposition plasmatique de la rilpivirine: clarithromycine, érythromycine
- la rilpivirine est à utiliser avec prudence si co-administrée avec un médicament présentant un risque connu de torsade de pointes
- autres molécules à utiliser avec prudence de par leur effet inducteur et/ou inhibiteur modéré pouvant moduler significativement l'exposition plasmatique du cabotégravir et/ou de la rilpivirine (liste non exhaustive) (9) : artémisinine, bétaméthasone, bexarotène, bosentan, clobazam, enzalutamide, fluconazole, ginkgo biloba, griséofulvine, ifosfamide, modafinil, paclitaxel, primidone, vinblastine.

*Liste des **interactions supplémentaires** uniquement contre-indiquées ou non recommandées avec le cabotégravir et/ou la rilpivirine lors de **phase orale « lead-in » ou en cas de reprise de traitement par voie orale**: inhibiteurs de la pompe à protons (omeprazole/esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole).

Respecter **le décalage des prises** comme indiqués dans les monographies avec les antiacides et toutes spécialités contenant des cations di- ou trivalents (Al, Ca, Mg, Fer, ...), les anti-H2 (famotidine, ranitidine) et le liraglutide.

Références

1. Rapport Morlat. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Annexe Pharmacologique 2018. Accessed 30 Juin 2021. <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/pharmacologie.pdf>
2. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020 Dec 1;85(4):498-506.
3. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno FC 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.
4. Patel P, Ford S, Crauwels H, et al. Pharmacokinetics of cabotegravir and rilpivirine long-acting injectables in HIV-infected individuals through 48 weeks in the FLAIR and ATLAS phase 3 studies. Poster presented at IDWeek; 2–6 October 2019. Washington, DC, USA: Poster 2495; 2019.
5. Charpentier C, Storto A, Soulié C et al. Prevalence of baseline virological risk factors of increased virological failure to CAB+RPV among ARV-naïve patients. 11th IAS Conference on HIV Science, 18–21 July 2021, Abs OAB0303.
6. Haute Autorité de Santé (HAS), Commission de la transparence. Cabotégravir VOCABRIA 30 mg, comprimé pelliculé VOCABRIA 600 mg, suspension injectable à libération prolongée. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, synthèse d'avis. 21 Avril 2021. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18978_Planning%20CT%20fin%202020-2021.pdf.
7. European Medicines Agency. Summary product of characteristics VOCABRIA (last update 07/07/2021). Accessed 30th August 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_en.pdf
8. European Medicines Agency. Summary product of characteristics REKAMBYS (last update 28/07/2021). Accessed 30th August 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information_en.pdf
9. HIV drug interactions. University of Liverpool. Available at https://hiv-druginteractions.org/view_all_interactions. Accessed 14th September 2021.
10. Orkin C, Bernal Morell E, Tan DHS et al. Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study. Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e668-e678.
11. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G et al. Long-acting cabotegravir+rilpivirine every 2 months: ATLAS-2M week 152 results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 12-16, 2022; Virtual. Abstract 479.

Coordination : Caroline Solas et Gilles Peytavin

Sihem Benaboud, Stéphane Bouchet, François Parant, Rodolphe Garraffo, Matthieu Grégoire, Florian Lemaitre, Patrice Muret, Nicolas Venisse, Minh Patrick Lê.