

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

cabotégravir

**APRETUDE 30 mg et
600 mg,****comprimé pelliculé et suspension injectable à libération
prolongée****Primo-inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 29 mai 2024**

- VIH / PrEP
- Adulte / Adolescent (≥ 35 kg)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans l'indication en prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg.****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Considérant :

- les recommandations nationales^{12,1} et internationales^{2,3} ;
- les bénéfices potentiels de cette pratique (dépistage des sujets à risque et réduction de la transmission du VIH) ;
- l'efficacité d'APRETUDE (cabotégravir) injectable supérieure à celle de TDF/FTC oral quotidien chez les hommes cisgenres et femmes transgenres et les femmes cisgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes ;
- la longue durée d'action, permettant une simplification du schéma thérapeutique par rapport à la prise quotidienne orale ;
- le caractère complémentaire de l'offre de prévention qu'il représente, notamment chez les femmes et en cas contre-indication (insuffisance rénale légère à sévère) de la PrEP orale par TDF/FTC ;

Mais, prenant en compte :

¹ Centre national du sida et des hépatites virales. Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts. Prévention et dépistage. Avril 2018. Disponible sur : <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/> [Consulté le 15/05/2024].

² Center for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 update a clinical practice guideline. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/hiv/guidelines/preventing.html> [Consulté le 15/05/2024].

³ OMS. L'OMS recommande le cabotégravir à longue durée d'action pour la prévention du VIH. 28/07/2022. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/28-07-2022-who-recommends-long-acting-cabotegravir-for-hiv-prevention> [Consulté le 16/05/2024].

- les risques d'un traitement prolongé par APRETUDE (cabotégravir) : toxicité métabolique et cardiovasculaire à long terme ;
- l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées, en raison d'un risque de sélection de virus résistants aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) important en cas d'infection survenant dans une période où les concentrations d'APRETUDE (cabotégravir) sont insuffisantes pour prévenir l'infection, d'autant que l'adhérence était déjà moindre dans les deux groupes de l'étude HPTN-083 après la 1^{ère} année ;
- les difficultés du diagnostic en cas d'infection incidente du fait d'une altération de la dynamique des marqueurs viraux directs (antigène p24 et ARN VIH) et du profil de séroconversion d'une personne sous PrEP chez laquelle existe une suspicion d'infection VIH peut être difficilement analysable ;
- les incertitudes actuelles sur l'impact de cette pratique sur les comportements vis-à-vis du recours aux autres outils de prévention, notamment sur la baisse du recours au préservatif, avec le risque d'une augmentation de la transmission des autres IST déjà en recrudescence en France (syphilis, gonocoques, lymphogranulomatose vénérienne) ;

la Commission considère qu'APRETUDE (cabotégravir), représente une alternative supplémentaire dans le cadre des stratégies de prévention combinée, en association à des pratiques sexuelles à moindre risque, pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg. Il constitue une offre complémentaire de prévention pour pallier les limites d'utilisation de la PrEP par TDF/FTC, notamment chez les individus ayant une contre-indication ou une observance compromise à la PrEP orale.

Toutefois le risque de sélection de virus résistants aux INI, et de transmission de ces virus, en cas de mauvaise observance du schéma d'administration ne doit pas être sous-estimé considérant que les INI sont le traitement de 1^{ère} ligne de l'infection par le VIH.

Des stratégies permettant d'optimiser cette observance à la PrEP injectable doivent être imaginées et implémentées en pratique clinique avant la potentielle mise à disposition de la PrEP injectable afin de garantir l'accessibilité aux injections tous les 2 mois et à la réalisation du suivi virologique en vie réelle.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez les sujets à haut risque de transmission du VIH, mais cet impact reste à démontrer en conditions réelles.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique par rapport à TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil).</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical partiellement couvert dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg ; - de la supériorité démontrée du cabotégravir (APRETUDE) en termes de réduction de l'incidence des nouvelles infections par le VIH-1 documentées par rapport à l'association emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) en administration continue : <ul style="list-style-type: none"> • dans l'étude HPTN 083 (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et des femmes transgenres séronégatifs au VIH ayant des

	<p>relations sexuelles avec des hommes) avec une réduction relative du risque de 66 %,</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans l'étude HPTN 084 (femmes cisgenres séronégatives au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes) avec une réduction relative du risque de 89 % ; - des données de pharmacocinétique (modèle « Pop PK-adultes » et les extensions des études HPTN 083-01 et HPTN 084-01) montrant une exposition au cabotégravir similaire entre la population adolescente (12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) et celle chez l'adulte, sans montrer de différence cliniquement pertinente entre ces deux populations ; - d'un profil de tolérance satisfaisant mais marqué par des réactions au site d'injection, et il n'a pas été identifié de nouveau signal de tolérance. Les risques importants identifiés (plan de gestion des risques) incluent l'hépatotoxicité, la séroconversion au VIH-1 et le développement de résistance ; <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une transposabilité limitée des données disponibles (études HPTN 083 et HPTN 084) à la population susceptible de recevoir la PrEP par APRETUDE (cabotégravir) en France, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> • les comportements ou les pratiques à risques des sujets inclus dans les études peu ou pas transposables à ceux de la population française susceptible de recevoir une PrEP VIH, • la non-inclusion de femmes enceintes ou allaitantes et de sujets usagers de drogues injectables dans les études cliniques, • des incertitudes sur l'observance à long terme pour un traitement <i>long acting</i>, d'autant que l'adhérence était déjà moindre dans les deux groupes de l'étude HPTN-083 après la 1^{ère} année, • l'absence de données du cabotégravir permettant de le situer par rapport à l'autre modalité d'administration de l'association emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) schéma hors AMM, mais validé par l'OMS et les recommandations nationales ; - d'un risque de sélection de virus résistants aux INI chez des personnes non observantes du calendrier des injections et de transmission de ces virus, alors que les INI représentent le pilier du traitement antirétroviral (ARV) de première ligne ; <p>la Commission considère qu'APRETUDE (cabotégravir) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport à l'association fixe emtricitabine/ ténofovir disoproxil (TRUVADA) en schéma d'administration continue, lorsqu'APRETUDE (cabotégravir) est associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg.</p>
Population cible	La population cible ne peut être estimée avec précision (cf. rubrique 5.5 du présent avis).
Demande de données	<p>La Commission souhaite que des données portant sur l'effet de cette stratégie de prévention sur les infections par le VIH, d'une part, et sur les modalités d'utilisation d'APRETUDE (cabotégravir) dans cette indication, d'autre part, soient collectées. Dans le cas où des études ayant les mêmes objectifs seraient en cours ou prévues, la Commission étudiera l'opportunité de les prendre en considération.</p> <p>La Commission rappelle qu'elle souhaite réévaluer APRETUDE (cabotégravir) dans la prophylaxie pré-exposition, selon l'évolution du contexte et des données disponibles.</p>

Recommandations particulières

La Commission rappelle l'importance de l'observance liée à l'utilisation d'APRETUDE (cabotégravir) dans le cadre de la PrEP (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP) : « Il doit être expliqué régulièrement aux sujets de respecter strictement le schéma posologique recommandé pour l'instauration par voie orale et pour les injections afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance. »

Une information détaillée sur les modalités du traitement, ses bénéfices et ses inconvénients, doit être fournie aux sujets avant toute décision thérapeutique.

L'attention doit être attirée sur la nécessité d'une forte adhésion aux visites d'administration programmées pour permettre notamment une détection précoce d'une séroconversion qui impose l'arrêt immédiat du traitement et une consultation médicale spécialisée.

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 1er 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 l'usage de cabotégravir injectable à libération prolongée chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription de cette prophylaxie pré-exposition 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 et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du cabotégravir (Cf. RCP rubrique 4.6 fertilité, grossesse et allaitement).

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.

Sommaire

1. Contexte	6
1.1 Précisions	7
1.2 Posologie	7
1.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	11
2. Environnement médical	12
2.1 Généralités sur la maladie	12
2.2 Prise en charge actuelle	14
2.3 Couverture du besoin médical	18
3. Synthèse des données	18
3.1 Données disponibles	18
3.2 Synthèse des données d'efficacité	19
3.2.1 Etude HPTN 083 (population cisgenre et transgenre)	19
3.2.2 Etude HPTN 084 (population cisgenre)	23
3.2.3 Population adolescente	27
3.2.4 Résistance	29
3.2.5 Qualité de vie	31
3.3 Profil de tolérance	31
3.4 Données d'utilisation	38
3.5 Modification du parcours de soins	38
3.6 Programme d'études	38
4. Discussion	39
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	41
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	41
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	43
5.3 Service Médical Rendu	43
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	44
5.5 Population cible	45
5.6 Demande de données	46
5.7 Autres recommandations de la Commission	46

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 – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indications concernées par l'évaluation	<p>Indications de l'AMM :</p> <p>APRETUDE 30 mg, comprimé pelliculé</p> <p>« APRETUDE (cabotégravir), associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition à court terme (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4 du RCP). Les comprimés d'APRETUDE (cabotégravir) peuvent être utilisés pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le traitement d'instauration par voie orale afin d'évaluer la tolérance d'APRETUDE (cabotégravir) avant l'administration de cabotégravir injectable à action prolongée. – la PrEP par voie orale chez les personnes qui n'auront pas reçu l'administration prévue de cabotégravir injectable. » <p>APRETUDE 600 mg, suspension injectable à libération prolongée</p> <p>« APRETUDE (cabotégravir), associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). »</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>cabotégravir (J05AJ04)</p> <p>APRETUDE 30 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 302 789 8 7) <p>APRETUDE 600 mg, suspension injectable à libération prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre brun de 3 ml (CIP : 34009 302 789 9 4) – 25 flacons en verre brun de 3 ml (CIP : 34009 550 974 2 6)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	VIIV HEALTHCARE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15 septembre 2023
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament inscrit sur la liste rétrocession (décision ANSM du 12 octobre 2023)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase.
Mécanisme d'action	Le cabotégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	<ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : <ul style="list-style-type: none"> • Allemagne : demande de prise en charge non encore soumise, • Belgique : demande de prise en charge en cours d'évaluation, • Espagne : demande de prise en charge en cours d'évaluation, • Italie : demande de prise en charge en cours d'évaluation, • Pays-Bas : demande de prise en charge non encore soumise, • Royaume-Uni : AMM octroyée par le MHRA le 3 mai 2024 et demande de prise en charge en cours d'évaluation ; – Pour les Etats-Unis : APRETUDE (cabotégravir) dispose d'une AMM américaine depuis le 20 décembre 2021 dans l'indication suivante : « APRETUDE is indicated in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection. Individuals must have a negative HIV-1 test prior to initiating APRETUDE (with or without an oral lead-in with oral cabotegravir) for HIV-1 PrEP [see Dosage and Administration (2.2, 2.4), Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]. »
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 15 mai 2024. • Date d'adoption : 29 mai 2024. – Contributions de parties prenantes : contributions écrites de AIDES et de TRT-5 CHV. – Expertise externe : Oui

1.1 Précisions

APRETUDE (cabotégravir), 30 mg, comprimés pelliculés, est destiné à :

- Une instauration (optionnelle) afin d'évaluer la tolérance d'APRETUDE (cabotégravir) avant l'administration d'APRETUDE (cabotégravir), suspension injectable à libération prolongée ;
- une poursuite de la PrEP, en cas d'omission de l'administration intramusculaire (IM) prévue par APRETUDE (cabotégravir), suspension injectable à libération prolongée.

Le schéma posologique d'APRETUDE (cabotégravir) comprend trois phases :

- Une phase d'instauration orale (facultative) : d'une durée d'un mois, afin d'évaluer la bonne tolérance d'APRETUDE (cabotégravir) avant de débiter les injections, soit la prise d'un comprimé APRETUDE (cabotégravir) 30 mg ;
- Une phase d'initiation injectable : 2 injections uniques d'APRETUDE (cabotégravir) 600 mg, suspension injectable, à 1 mois d'intervalle ;
- Une phase d'entretien injectable : une injection unique administrée tous les deux mois d'APRETUDE (cabotégravir) 600 mg, suspension injectable avec une fenêtre de ± 7 jours, soit au total 6 injections par an.

1.2 Posologie

« APRETUDE (cabotégravir) doit être prescrit par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge de la PrEP au VIH.

Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

Les sujets doivent effectuer un test de dépistage du VIH-1 avant l'instauration du cabotégravir et lors de chaque injection ultérieure de cabotégravir (voir rubrique 4.3 du RCP). **Un test combiné anti-gène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé**

aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'injection de cabotégravir. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Avant le début du traitement par APREUDE (cabotégravir), les sujets qui acceptent le schéma posologique requis doivent être soigneusement sélectionnés et ils doivent être informés de l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de réduire le risque de contracter l'infection par le VIH-1.

Le médecin et le sujet peuvent décider d'utiliser des comprimés de cabotégravir pour une instauration par voie orale avant l'initiation d'APREUDE (cabotégravir) injectable afin d'évaluer la tolérance ou peuvent initier directement les injections d'APREUDE (cabotégravir) (voir Tableau II et Tableau III pour les recommandations posologiques).

Posologie

→ Voie orale

Instauration par voie orale

Lors d'une instauration par voie orale, les comprimés de cabotégravir doivent être pris pendant environ un mois (au moins 28 jours) afin d'évaluer la tolérance au cabotégravir (voir rubrique 4.4 du RCP). Un comprimé de 30 mg d'APREUDE (cabotégravir) doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Tableau I. Schéma posologique recommandé Instauration par voie orale

	Instauration par voie orale
Médicament	Pendant le mois 1
APREUDE	30 mg une fois par jour

Administration orale en cas d'oubli des injections de cabotégravir.

Si un décalage de plus de 7 jours par rapport à une visite programmée pour une injection ne peut être évité, APREUDE (cabotégravir) 30 mg comprimés pourra être pris une fois par jour, en remplacement d'une visite programmée pour une injection. La première dose du traitement oral doit être prise deux mois (+/- 7 jours) après la dernière injection de cabotégravir. Lorsque la PrEP orale dure plus de deux mois, il est recommandé d'instaurer un autre schéma de PrEP.

L'administration par injection doit être reprise le dernier jour du traitement oral ou dans les 3 jours qui suivent (voir le RCP d'APREUDE (cabotégravir) injectable).

Omission de doses

Si le sujet oublie de prendre une dose d'APREUDE (cabotégravir) comprimés, le sujet doit prendre la dose oubliée dès que possible, sauf si la prochaine dose doit être prise dans les 12 heures. Si la prochaine dose doit être prise dans les 12 heures, le sujet ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement reprendre le schéma posologique habituel.

Vomissement

Si un sujet vomit dans les 4 heures suivant la prise d'APREUDE (cabotégravir) comprimés, il doit prendre un autre comprimé d'APREUDE (cabotégravir). Si un sujet vomit plus de 4 heures après avoir pris APREUDE (cabotégravir) comprimés, le sujet n'a pas besoin de prendre un autre comprimé jusqu'à la prochaine dose prévue.

→ Injection

Injections d'initiation

La dose initiale recommandée est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg. Si un traitement d'instauration par voie orale a été effectué, la première injection doit être prévue le dernier jour du traitement d'instauration par voie orale ou dans les 3 jours qui suivent.

Un mois plus tard, une deuxième injection intramusculaire de 600 mg doit être administrée. Les sujets peuvent recevoir la deuxième injection d'initiation de 600 mg au maximum 7 jours avant ou après la date d'administration prévue.

Injections d'entretien à 2 mois d'intervalle

Après la deuxième injection d'initiation, la dose recommandée chez les adultes pour l'injection d'entretien est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg administrée tous les 2 mois. Les sujets peuvent recevoir les injections au maximum 7 jours avant ou après la date prévue de l'injection.

Tableau II. Schéma posologique recommandé pour les injections intramusculaires

	Injections d'initiation (à un mois d'intervalle)	Injections d'entretien (à 2 mois d'intervalle)
Médicament	Directement par injection : mois 1 et 2 ou Après instauration par voie orale : mois 2 et 3	Deux mois après la dernière injection d'initiation et tous les 2 mois suivants
Cabotégravir	600 mg	600 mg

Omission de doses

Les sujets qui manquent une visite programmée pour une injection doivent faire l'objet d'une nouvelle évaluation afin de s'assurer que la reprise de la PrEP reste appropriée.

Si un décalage de plus de 7 jours par rapport à la date prévue de l'injection ne peut être évité, il s'agira d'une omission de dose ; un comprimé de 30 mg de cabotégravir pourra alors être administré une fois par jour pendant deux mois maximum, en remplacement d'une visite programmée pour une injection. La première dose du traitement oral doit être prise environ deux mois (+/- 7 jours) après la dernière injection de cabotégravir. Lorsque la PrEP orale dure plus de deux mois, il est recommandé d'instaurer un autre schéma de PrEP.

L'administration sous forme d'injections doit être reprise le dernier jour du traitement par voie orale ou dans les 3 jours qui suivent, telle que recommandée dans le Tableau III.

Tableau III. Recommandations d'administration des injections après l'omission d'injections ou après une PrEP orale en remplacement d'une injection

Omission de Doses	
Délai depuis la dernière injection	Recommandation
Si la deuxième injection est omise et que le délai depuis la première injection est :	
≤ 2 mois	Administrer une injection de 600 mg dès que possible et poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
> 2 mois	Recommencer une injection d'initiation de 600 mg, suivie d'une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les deux mois.

Si la 3^{ème} injection ou une injection ultérieure est omise et que le délai depuis l'injection précédente est :	
≤ 3 mois	Administrer une injection de 600 mg dès que possible et poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
> 3 mois	Recommencer une injection d'initiation de 600 mg, suivie d'une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les deux mois.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés. Les données disponibles concernant l'utilisation du cabotégravir chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). Le cabotégravir n'a pas été évalué chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C [voir rubrique 5.2 du RCP]). En cas d'administration chez un sujet atteint d'une insuffisance hépatique sévère, le cabotégravir doit être utilisé avec précaution.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à sévère (CICr < 30 mL/min et non dialysés [voir rubrique 5.2 du RCP]). Le cabotégravir n'a pas été évalué chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale en phase terminale sous hémodialyse. Dans la mesure où plus de 99 % du cabotégravir se lie aux protéines, la dialyse ne devrait pas modifier l'exposition au cabotégravir. En cas d'administration chez un sujet sous hémodialyse, le cabotégravir doit cependant être utilisé avec précaution.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du cabotégravir chez les enfants et les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

➔ Voie orale

Voie orale.

➔ Injection

Pour une administration intramusculaire, les injections doivent être administrées au niveau du site ventroglutéal (recommandé, car éloigné des principaux nerfs et vaisseaux sanguins) ou dorsoglutéal.

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

Une fois la suspension prélevée dans la seringue, l'injection doit être administrée dès que possible, mais elle peut rester dans la seringue pendant une durée maximale de 2 heures. Si le médicament reste plus de 2 heures dans la seringue, la seringue remplie et l'aiguille doivent être jetées.

Lors de l'administration d'APRETUDE (cabotégravir) injectable, les professionnels de santé doivent tenir compte de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) du sujet afin de s'assurer que la longueur de l'aiguille est suffisante pour atteindre le muscle fessier. »

1.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cf. RCP pour l'ensemble des mises en garde et précautions d'emploi concernant la PrEP.

« *Stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1*

APRETUDE (cabotégravir) peut ne pas être toujours efficace pour prévenir l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 5.1 du RCP). Les concentrations de cabotégravir associées à une activité antivirale significative (> 4 fois la Concentration Inhibitrice Ajustée aux Protéines, CI90-AP, voir rubrique 5.2 du RCP) sont atteintes et maintenues dans les heures qui suivent l'initiation du traitement d'instauration par voie orale. Le délai exact entre l'instauration d'APRETUDE (cabotégravir) dans le cadre d'une PrEP au VIH-1 et la protection maximale contre l'infection par le VIH-1 n'est pas connu.

APRETUDE (cabotégravir) doit être utilisé pour la PrEP dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du VIH-1 (par exemple : connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH-1, dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles, usage de préservatifs).

APRETUDE (cabotégravir) doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont la séronégativité au VIH a été confirmée (voir rubrique 4.3 du RCP). La séronégativité au VIH de ces sujets doit être reconfirmée à intervalles réguliers. Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'administration orale. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales pendant la prise d'APRETUDE (cabotégravir).

En cas de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë et si l'on suspecte des expositions récentes (< 1 mois) au VIH-1, le statut sérologique vis-à-vis du VIH-1 doit être reconfirmé.

Risque potentiel de résistance

Il existe un risque potentiel de développer une résistance au cabotégravir si un sujet contracte le VIH-1 soit avant ou pendant la prise soit après l'arrêt du cabotégravir. Pour limiter ce risque, il est essentiel de confirmer le statut séronégatif pour le VIH-1 à intervalles réguliers. Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'administration orale. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Les sujets pour lesquels une infection par le VIH-1 a été diagnostiquée doivent commencer immédiatement un traitement antirétroviral (TAR).

APRETUDE (cabotégravir) ne constitue pas à lui seul un schéma complet pour le traitement du VIH-1 ; des mutations de résistance au VIH-1 sont apparues chez certains sujets dont l'infection par le VIH-1 n'avait pas été détectée et qui prenaient uniquement APRETUDE (cabotégravir).

D'autres formes de PrEP doivent être envisagées après l'arrêt du cabotégravir chez les sujets restant exposés à un risque d'acquisition du VIH et elles doivent être instaurées dans les 2 mois suivant la dernière injection de cabotégravir.

Importance de l'observance

Il doit être expliqué régulièrement aux sujets de respecter strictement le schéma posologique recommandé pour l'instauration par voie orale afin de réduire le risque d'acquisition du VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance.

[...]

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité a été rapportée chez un nombre limité de sujets recevant du cabotégravir avec ou sans maladie hépatique préexistante connue (voir rubrique 4.8 du RCP). L'instauration du cabotégravir par voie orale a été effectuée dans les études cliniques afin d'aider à identifier les sujets susceptibles de présenter un risque d'hépatotoxicité.

Une surveillance clinique et biologique sont recommandées ; la prise d'APREUDE (cabotégravir) comprimés doit être arrêtée si une hépatotoxicité est confirmée et les sujets doivent être pris en charge selon l'indication clinique.

Adolescents

Des idées suicidaires et des tentatives de suicide ont été rapportées avec le cabotégravir, en particulier chez les sujets ayant une maladie psychiatrique préexistante (voir rubrique 4.8 du RCP). Bien que les études cliniques n'aient pas montré d'augmentation de l'incidence des maladies psychiatriques chez les adolescents par rapport aux sujets adultes, compte tenu de la vulnérabilité de cette population, les adolescents doivent être conseillés avant la prescription ainsi que régulièrement pendant le traitement par APREUDE (cabotégravir), et pris en charge selon l'indication clinique.

[...]. »

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie

Description de la maladie

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une maladie grave, entraînant une dégradation de la qualité de vie des patients et, en l'absence de traitement, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. En France, elle est devenue une maladie chronique grâce aux molécules antirétrovirales qui permettent de contrôler la réplication virale. Le VIH est délétère à travers deux mécanismes :

- la destruction progressive du système immunitaire par l'infection des lymphocytes T CD4 et l'activation immunitaire qui conduit à de multiples phénomènes immunitaires pathologiques dont la destruction des lymphocytes CD4. Sans intervention thérapeutique, cette destruction aboutit en quelques années au stade clinique de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), caractérisé par la survenue d'affections opportunistes ;
- l'activation immunitaire chronique induite par la réplication virale, délétère pour de nombreux organes (cœur, os, vaisseaux, rein).

Les rapports sexuels sont le principal mode de contamination chez l'adulte (98 % des contaminations). Certains facteurs augmentent le risque de transmission : rapport anal, lésions génitales, saignements, coexistence d'une infection sexuellement transmissible (IST) avec ulcérations favorisant le passage du virus. Le risque de transmission du VIH par une personne infectée augmente avec la charge virale, celle-ci étant la plus élevée au cours de la phase aiguë de l'infection (2 à 4 semaines après l'infection)⁴.

En l'absence de traitement curatif, l'objectif est de prévenir l'infection par le VIH. La prévention repose sur un ensemble de mesures comportant le dépistage du VIH et des autres IST, le conseil et le soutien, l'accès aux préservatifs et au matériel pour la sécurité des injections, la prévention des IST, le traitement post-exposition. Depuis 2016, la PrEP est également une priorité forte dans la stratégie de

⁴ Center for Disease Control and Prevention. About HIV. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html> [Consulté le 18/04/2024].

prévention diversifiée du VIH, notamment pour les HSH⁵. Le préservatif reste cependant une mesure préventive clé de cette stratégie qui permet de prévenir la transmission sexuelle du VIH, mais aussi des autres IST dans plus de 94 % des cas⁶.

Evolution de la maladie⁷

Dès 15 jours après la contamination certains signes peuvent apparaître de manière transitoire : fièvre, éruption cutanée, fatigue, diarrhée. Puis suit une longue phase sans signe apparent, mais pendant laquelle le virus est présent dans l'organisme et, en l'absence de traitement, peut être transmis.

Le seul moyen pour diagnostiquer une infection par le VIH est donc de faire un test de dépistage. L'offre de dépistage du VIH en France est variée et s'adapte aux besoins de chacun (test en laboratoire de biologie médicale avec ou sans prescription médicale, ou en centre de dépistage (CeGIDD), auto-test vendu en pharmacie, ou test rapide d'orientation diagnostique (TROD)). Le dépistage est essentiel pour permettre aux personnes infectées de bénéficier des traitements efficaces et pour empêcher la transmission du virus aux partenaires sexuels.

Sans traitement approprié, le VIH affaiblit progressivement le système immunitaire. Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est le stade avancé de l'infection à VIH. Il correspond à l'apparition d'une pathologie opportuniste liée à l'affaiblissement du système immunitaire.

Épidémiologie⁷

Le nombre de personnes infectées par le VIH en France est estimé à environ 190 000. Environ 25 000 personnes ignorent leur séropositivité ou ne sont pas prises en charge malgré un diagnostic établi.

Sur la base des données françaises de déclaration obligatoire de l'infection à VIH datant du 30 juin 2023, le nombre de découvertes de séropositivité VIH en 2022 est estimé entre 4 233, IC_{95%} = [4 139 ; 4 326] et 5 738, IC_{95%} = [5 588 ; 5 888]⁸.

Sur la période 2012-2022, le nombre de découvertes de séropositivité VIH a évolué différemment selon les populations :

- est resté stable chez les femmes hétérosexuelles nées à l'étranger ;
- a diminué chez les femmes hétérosexuelles nées en France, les usagers de drogues injectables (UDI), les hommes hétérosexuels nés en France et ceux nés à l'étranger (respectivement de -24 %, -21 %, -16 % et -14 % sur la base des estimations « hautes »). La diminution la plus importante est observée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) nés en France avec -32 % ;
- a augmenté chez les HSH nés à l'étranger et les personnes trans contaminées par rapports sexuels (respectivement de +96 % et +153 %).

En 2022, 30 % des découvertes de séropositivité chez les adultes étaient des diagnostics précoces (profil virologique de séroconversion, stade clinique de primo-infection, test VIH négatif de moins de 7 mois ou test d'infection récente positif). La même année, 43 % étaient des diagnostics tardifs (stade

⁵ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Prévention et dépistage. Actualisation 2018 du rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Disponible en ligne : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf [Consulté le 17/04/2024].

⁶ World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations – 2016 update. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511124> [Consulté le 17/04/2024].

⁷ Santé Publique France. Dossier Thématique. VIH/SIDA. Mise à jour le 12 décembre 2023. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/la-maladie/#tabs> [Consulté le 17/04/2024].

⁸ Nombre corrigé pour les délais de déclaration, la sous-déclaration et les valeurs manquantes selon les estimations « hautes » et « basses ».

SIDA ou taux de CD4 < 350/mm³ hors primo-infection) : 28 % au stade avancé de l'infection (stade SIDA ou < 200/mm³ hors primo-infection) et 15 % tardifs mais à un stade non avancé de l'infection.

En plus des personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2022, ont été diagnostiquées cette même année 895, IC_{95%} = [810 ; 980] personnes qui connaissaient leur infection avant d'arriver en France et qui ont été testées positives dans les 12 mois après leur arrivée sur le territoire. Leur nombre, qui avait chuté en 2020 (-38 %), a augmenté en 2022 (+69 % par rapport à 2021) et a même dépassé le nombre observé en 2019 (+21 %).

Le nombre de diagnostics de SIDA en 2022 a été estimé à 796, IC_{95%} = [714 ; 877]. Ce nombre, qui avait progressivement diminué, s'est stabilisé sur les 3 dernières années. Parmi les personnes diagnostiquées avec un SIDA en 2021, la majorité d'entre elles (67 %) ignoraient leur séropositivité, et donc n'avaient pu bénéficier de traitements antirétroviraux (ARV) avant le SIDA, et 18 % connaissaient leur séropositivité mais n'avaient pas été traitées par ARV. Seuls 16 % avaient reçu des ARV. L'ignorance de la séropositivité avant le diagnostic de SIDA concernait 75 % des HSH, 63 % des hétérosexuels nés en France et 60 % des hétérosexuels nés à l'étranger diagnostiqués en 2020-2022.

Cas spécifique des enfants et des adolescents

Selon le Conseil National du SIDA, environ 1 000 enfants et adolescents infectés par le VIH vivent en France. L'incidence néonatale est très faible, de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances et par an. En effet, grâce au traitement préventif de la transmission du virus de la mère à l'enfant durant la grossesse, moins de 10 nouveau-nés naissent infectés par le VIH-1 chaque année en France. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants migrants provenant de zones de forte endémie. Les adolescents de 13-17 ans représentent 1% des découvertes de séropositivité VIH en France ; pour les jeunes de 18 à 24 ans, cette proportion est de 11 %. Une contamination par voie sexuelle est majoritairement en cause. Une cinquantaine d'adolescents de moins de 18 ans sont infectés chaque année par voie sexuelle. Pour les garçons, il s'agit le plus souvent d'une contamination homosexuelle. Certains facteurs sont associés à l'infection chez les adolescents : des antécédents d'abus sexuels et de violences physiques, un environnement familial instable ou une déficience parentale, l'usage de drogues, la prostitution⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

Stratégie de prophylaxie pré-exposition du VIH

La stratégie de prophylaxie pré-exposition du VIH a fait l'objet de recommandations nationales et internationales (OMS¹⁰, CDC¹¹) définissant les populations éligibles, les modalités d'administration et de suivi.

A ce jour, seule l'association emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) est indiquée et recommandée dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) du VIH-1.

Selon les recommandations françaises en vigueur¹² :

⁹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Enfants et adolescents infectés par le VIH. Actualisation 2018 du rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Disponible en ligne : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/02/experts-vih_pediatrie.pdf [Consulté le 17/04/2024].

¹⁰ WHO. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. 29/07/2022. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052390> [Consulté le 06/05/2024].

¹¹ CDC. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 update. A clinical practice guideline. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf> [Consulté le 06/05/2024].

¹² HAS. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19. Prophylaxie (PrEP) du VIH par ténofovir disoproxil / emtricitabine dans le cadre de l'urgence sanitaire. 15 Avril 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262060/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-prophylaxie-prep-du-vih-par-tenofovir-disoproxil/-emtricitabine-dans-le-cadre-de-l-urgence-sanitaire [Consulté le 06/05/2024].

« La PrEP a désormais fait la preuve en vie réelle de sa très grande efficacité au niveau individuel et collectif. Elle est à ce jour un levier majeur pour augmenter le niveau global de protection vis à vis de l'infection par le VIH.

La PrEP est un outil à part entière de la stratégie de prévention de l'infection par le VIH.

Cette stratégie de prévention combinée ou diversifiée repose aussi sur :

- le matériel de prévention : préservatif masculin ou féminin, dique dentaire, gel lubrifiant, etc. ;
- le dépistage du VIH et des autres IST, et leur traitement ;
- les traitements médicamenteux : traitement des personnes séropositives qui évite la transmission du VIH à un partenaire séronégatif, traitement post-exposition ;
- l'utilisation de matériel à usage unique lors de la consommation de drogues.

La consultation médicale d'initiation de la PrEP permet d'évaluer le niveau d'exposition au VIH et les éventuelles contre-indications à la prescription du médicament. La PrEP doit s'inscrire dans une démarche de santé sexuelle globale et être accompagnée de conseils et de soutien. »

Sujets éligibles

« Les personnes exposées à des risques majorés d'acquisition du VIH correspondent notamment aux situations suivantes :

- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ou les personnes transgenres, qu'ils se définissent comme gay, bi ou hétérosexuels, rapportant des situations d'exposition au VIH présentes, passées ou futures ;
- les femmes et les hommes hétérosexuels ayant :
 - un contexte de forte prévalence ou de forte exposition au VIH :
 - personne(s) ou partenaire(s) originaires de pays à forte endémie (en particulier l'Afrique subsaharienne, les Caraïbes et l'Amérique du sud),
 - partenaires multiples et/ou partenaires concomitants,
 - travailleurs du sexe (TDS),
 - sexe transactionnel ;
 - un contexte relationnel de forte exposition au VIH :
 - partenaires de statut VIH inconnu ou perçu comme à risque d'acquisition du VIH,
 - partenaire vivant avec le VIH avec une charge virale détectable ou dont la quantification de la charge virale est inconnue,
 - femmes enceintes évoquant une exposition possible au VIH ou à des violences sexuelles,
 - frein du ou des partenaires à l'utilisation d'autres moyens de protection ;
 - des situations individuelles de forte exposition au VIH :
 - non utilisation du préservatif lors de rapports vaginaux ou anaux,
 - marqueurs évoquant une exposition (autres IST, IVG...),
 - antériorité ou dans les suites d'un traitement post-exposition (TPE) au VIH.

Ces indications ne sont pas des critères de sélection mais servent à guider la discussion avec le patient et à l'aider à prendre une décision éclairée quant à l'utilisation de la PrEP.

- les usagers de produits psycho actifs injectables avec échanges de seringues :
 - partenaire sexuel ou d'injection de statut VIH inconnu ou perçu comme à risque d'infection du VIH,
 - partenaire d'injection positif au VIH,
 - partage du matériel d'injection.

La PrEP n'est pas indiquée pour un couple stable au sein duquel le/la partenaire séropositif/ve a une charge virale indétectable. »

Le recours à la PrEP par la spécialité TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil) peut être prescrite en particulier chez :

- les sujets porteurs chroniques du virus de l'hépatite B, uniquement en prise continue après avis spécialisé ;
- la femme enceinte et allaitante dans le cadre de parcours de soin coordonné ;
- la femme sous contraception hormonale.

« Contre-indications :

- Séropositivité au VIH ;
- Résultat de la sérologie VIH inconnu ;
- Présence de signes ou symptômes faisant suspecter une primo-infection par le VIH ;
- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 60 ml/min (pour le ténofovir disoproxil / emtricitabine) ;
- Hypersensibilité aux composants de la PrEP (ténofovir disoproxil, emtricitabine, ou aux excipients du produit). »

Modalités d'administration

« La PrEP ne doit pas être débutée sans consultation médicale préalable compte-tenu des risques associés à l'utilisation de ténofovir disoproxil/ emtricitabine et de la nécessité de l'associer à des mesures d'accompagnement de la prescription.

Initiation de la PrEP

Si l'indication de PrEP est posée, celle-ci doit être initiée le plus rapidement possible. Les résultats d'une sérologie VIH (test ELISA de 4^{ème} génération) et d'une estimation du débit de filtration glomérulaire par un dosage de la créatinine doivent être disponibles avant d'initier la PrEP, en l'absence de suspicion de primo-infection VIH.

- Si le médecin dispose des résultats d'une sérologie VIH et du dosage de la créatinine effectués dans les 7 jours précédant la première visite et s'il n'y a pas de symptômes récents de primo-infection par le VIH, la PrEP peut-être initiée dès la première consultation.
- Si ces résultats ne sont pas disponibles au moment de la première consultation : le bilan VIH et rénal est prescrit et réalisé le plus rapidement possible après la consultation initiale.

La PrEP peut être prescrite lors de la première consultation mais ne doit être initiée qu'après analyse des résultats par le prescripteur et appel du patient. Sinon, elle sera prescrite lors d'une deuxième consultation lorsque le patient reviendra avec ses résultats, en l'absence de nouvelle exposition au VIH.

Les autres examens peuvent être prescrits lors de la première consultation mais ne conditionnent pas l'initiation de la PrEP. »

Dans le cadre de la PrEP par TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil), les modalités de prises recommandées sont :

- soit une **prévention continue** par un comprimé quotidien ;
- soit une **prévention « à la demande » (schéma discontinu, hors AMM)** comprenant deux comprimés pris entre 24 heures et 2 heures précédant l'acte sexuel, puis un comprimé 24h et un autre 48h après la prise précédant la relation sexuelle (ou prise continue et quotidienne si des relations ont lieu avant la prise complémentaire suivant l'acte). L'efficacité de cette modalité de prise n'a toutefois été démontrée que chez des HSH à haut risque d'acquisition du VIH et

ne peut donc pas être recommandée chez les autres personnes à risque, en particulier les femmes. Ce schéma est validé par l'OMS sous la terminologie « PrEP 2-1-1 »¹³.

Dans une éventuelle indication de PrEP chez une personne ayant une infection par le VHB, seule la prévention continue est envisageable. En effet la prise intermittente de TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil), occasionnée par la PrEP « à la demande », exposerait aux risques d'émergence de VHB résistants compte tenu de son activité vis à vis de ce virus.

Modalités organisationnelles

« Tout médecin peut faire la première prescription et le renouvellement de la PrEP : en ville, en CeGIDD, en centre de santé, à l'hôpital, en établissement social ou médico-social, ...

Pour être accompagné dans sa prescription, le médecin est incité à :

- suivre une formation ouverte à distance (formaprep via www.formaPrEP.org), une formation médicale continue (ANDPC, FAF) ;
- faire appel aux réseaux de santé expérimentés dans cette prise en charge, comme les CeGIDD (centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic), les COREVIH (Coordination régionale de lutte contre l'infection à VIH) dont les coordonnées sont disponibles sur le site de l'ARS et de la SFLS, ou à une CPTS (Communauté professionnelle territoriale de santé), une MSP (Maison de santé pluriprofessionnelle), les centres de santé qui incluraient la santé sexuelle dans leurs thématiques ;
- consulter les sites d'aide à la prescription et au suivi (VIHclic, brochure AIDES, ...). »

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

A ce jour, seule l'association emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) est indiquée et recommandée dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) du VIH-1. La spécialité TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil) est donc considérée comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau IV. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
TRUVADA (emtricitabine/ ténofovir disoproxil) <i>Gilead Sciences</i>	TRUVADA, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP)	Extension d'indication pédiatrique : 22/11/2018	IMPORTANT (ISP)	ASMR V chez les adolescents à haut risque de contamination âgés de 15 ans et plus , dans la stratégie globale de prévention du VIH dont l'outil central doit rester le préservatif.
		Extension d'indication : 22/03/2017	IMPORTANT (ISP)	ASMR V dans la stratégie globale de prévention du VIH dont l'outil central doit rester le préservatif.

¹³ WHO. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: update to WHO's recommendation on oral PrEP. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/what-s-the-2-1-1-event-driven-oral-pre-exposure-prophylaxis-to-prevent-hiv-for-men-who-have-sex-with-men> [Consulté le 17/05/2024].

→ Traitements non-médicamenteux

Le préservatif est le seul dispositif permettant de réduire le risque d'infection sexuelle par le VIH mais aussi par les autres IST.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par l'alternative disponible TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil). Néanmoins, il persiste un besoin médical important dans la prévention de l'infection par le VIH mais aussi des autres IST, d'autant que le nombre de contaminations reste encore élevé.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'APRETUDE (cabotégravir) repose sur 4 études cliniques chez l'adulte :

- Une étude de phase IIb/III (HPTN-083) de non-infériorité (avec test de la supériorité prévu au protocole) versus ténofovir disoproxil/emtricitabine (TDF/FTC), randomisée, en double aveugle, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du cabotégravir administré par voie intramusculaire une fois tous les 2 mois, réalisée chez 4 570 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et des femmes transgenres (TGW) ayant des relations sexuelles avec des hommes ;
- Une étude de phase III (HPTN-084), de supériorité versus TDF/FTC, randomisée, en double aveugle, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du cabotégravir administré par voie intramusculaire une fois tous les 2 mois, réalisée chez 3 224 femmes cisgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes.

L'évaluation d'APRETUDE (cabotégravir) chez l'adolescent repose sur 2 études cliniques :

- Une étude (HPTN-083-01) monobras, ayant pour objectif d'évaluer l'acceptabilité et la tolérance, réalisée chez 9 adolescents (< 18 ans) de sexe masculin à la naissance sexuellement actifs (HSH, TGW, personnes non-binaires) ayant des relations sexuelles avec des hommes, pesant \geq 35 kg et séronégatifs au VIH ;
- Une étude (HPTN-084-01) monobras, ayant pour objectif d'évaluer l'acceptabilité et la tolérance, réalisée chez 55 adolescentes (< 18 ans) de sexe féminin à la naissance, sexuellement actives, ayant des relations sexuelles avec des hommes, pesant \geq 35 kg et séronégatives au VIH.

A noter que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) du cabotégravir (APRETUDE) chez les adultes issus d'un modèle pharmacocinétique (nommé « Pop PK-adultes ») ont été extrapolés à une population virtuelle d'adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg.

Le laboratoire a également fourni 2 études de phase IIa, contrôlées contre placebo, randomisées, en double aveugle, évaluant le cabotégravir selon trois schémas posologiques différents : une administration trimestrielle (étude ECLAIR) et une administration mensuelle ou tous les 2 mois (étude HPTN-077). Ces schémas posologiques ne correspondant pas au schéma validé par l'AMM, ces études ne seront pas détaillées dans le présent avis.

De plus, le laboratoire a aussi fourni des données de modélisation entre l'étude HPTN 084 et trois études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo pour estimer l'efficacité de CAB LP versus placebo, ainsi qu'une comparaison indirecte. Ces données ne seront pas détaillées, bien qu'une méthode de standardisation directe ait été employée, le risque de biais inhérent à ces analyses ne permettant pas de conclure formellement.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude HPTN 083 (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et des femmes transgenres séronégatifs au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes)¹⁴

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb/III, contrôlée contre ténofovir disoproxil/emtricitabine (TDF/FTC), randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique (7 pays : Etats-Unis, Pérou, Brésil, Argentine, Thaïlande, Vietnam, Afrique du Sud) ayant pour objectif de démontrer la **non-infériorité** (avec test de la supériorité prévu au protocole) du cabotégravir suspension injectable à libération prolongée (CAB LP) administrée tous les 2 mois par rapport à la prise orale quotidienne de TDF/FTC en termes de réduction de l'incidence de l'infection au VIH-1 chez des HSH et des TGW séronégatifs au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 153 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 48 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 19/12/2016 (1^{er} sujet inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 14/05/2020.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- ➔ HSH et TGW, âgés ≥ 18 ans ;
- ➔ Sujets à haut risque de contracter sexuellement une infection par le VIH, sur la base d'une déclaration personnelle d'au moins un des éléments suivants :
 - tout rapport anal réceptif sans préservatif au cours des 6 mois précédant l'inclusion (les rapports anaux sans préservatif dans le cadre d'une relation séronégative au VIH et séro-concordante monogame ne répondent pas à ce critère),
 - > 5 partenaires au cours des six mois précédant l'inclusion (indépendamment de l'utilisation de préservatifs et du statut sérologique au VIH, tel que déclaré par la personne incluse dans l'étude),
 - utilisation de drogues stimulantes dans les 6 mois précédant l'inclusion,
 - gonorrhée ou Chlamydia rectale ou urétrale ou Syphilis incidente dans les 6 mois précédant l'inclusion,
 - Score SexPro ≤ 16 (sites américains uniquement),
- ➔ Sujets en bonne santé, ayant :
 - un résultat négatif au test de dépistage du VIH à l'inclusion (dans les 14 jours précédant l'inclusion),
 - un taux d'hémoglobine > 11 g/dL,

¹⁴ Landovitz RJ, et al; HPTN 083 Study Team. Efficacy and safety of long-acting cabotegravir compared with daily oral tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine to prevent HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men 1 year after study unblinding: a secondary analysis of the phase 2b and 3 HPTN 083 randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2023 Dec;10(12):e767-e778.

- un taux de neutrophiles > 750 cellules/mm³,
- un taux de plaquettes ≥ 100 000 /mm³,
- une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/minute,
- un taux d'ALAT plus de 2 fois inférieur à la limite haute de la valeur normale,
- un taux de bilirubine plus de 2,5 fois inférieur à la limite haute de la valeur normale,
- un test d'anticorps anti-virus de l'hépatite C négatif,
- un test de détection des antigènes de surface du virus de l'hépatite B négatif.

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- Sujets ayant un ou plusieurs tests positifs au VIH au moment de l'inclusion, même si l'infection n'est pas confirmée ;
- Sujets utilisant ou ayant récemment utilisé des drogues illicites par voie intraveineuse ;
- Sujets ayant déjà participé à un essai clinique de vaccin contre le VIH (sauf bras placebo) ;
- Maladie cardiovasculaire cliniquement significative, maladie dermatologique inflammatoire empêchant une injection IM, maladie hépatique chronique ou aiguë, trouble de la coagulation ;
- Allergie connue ou suspectée au médicament de l'étude, à l'œuf ou au soja ;
- Sujets ayant un implant fessier ;
- Consommation de drogues ou d'alcool mettant en jeu la sécurité du sujet ;
- Antécédents de troubles convulsifs.

Traitements reçus

Au total 4 570 sujets ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe expérimental (CAB LP, n = 2 283) : cabotégravir 30 mg, une fois par jour, par voie orale (de J0 à la semaine 5), puis cabotégravir 600 mg, aux mois 1 et 2, puis tous les 2 mois, par injection intramusculaire (de S5 à S153) ;
- Groupe contrôle (TDF/FTC, n = 2 287) : association emtricitabine 200 mg / fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg, une fois par jour, par voie orale (de J0 à S153).

En addition à ces traitements préventifs, chaque groupe recevait un placebo selon le même schéma d'administration que le traitement reçu par l'autre groupe.

A noter qu'à partir de la semaine 153 et pour une durée de 48 semaines, un traitement par TDF/FTC 300 mg/ 200 mg par voie orale était proposé à l'ensemble des sujets. Tout sujet ayant reçu au moins une injection et ayant arrêté les injections avant la semaine 153 s'est vu proposer un traitement par TDF/FTC, à condition qu'il n'ait pas de contre-indications cliniques.

A chaque visite, les examens suivants ont été réalisés : un test rapide de dépistage du VIH et un test de dépistage des antigènes et des anticorps du VIH en laboratoire, une évaluation des effets indésirables, un prélèvement des échantillons de plasma pour stockage, et des conseils en matière d'observance et de réduction des risques.

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était l'incidence de nouvelles infections par le VIH documentées au cours des phases en double-aveugle de l'étude : S0 à S153 (population mITT¹⁵).

¹⁵ Population *modified Intent To Treat* (mITT) : ensemble des sujets randomisés, à l'exception de ceux testés positifs au VIH à la randomisation.

Les principaux **critères de jugement secondaires** sans gestion de la multiplicité du risque alpha (critères exploratoires) dans la population randomisée ont été notamment :

- Les mutations de résistance au traitement chez les sujets ayant une séroconversion au VIH, notamment la recherche de : K65R, M184V/L, Q148R ;
- L'observance des traitements à l'étude au cours des phases en double-aveugle de l'étude (S0 à S153) ;
- L'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) : gonorrhée (rectale ou urinaire), chlamydia (rectale ou urinaire), syphilis et hépatite C ;
- La tolérance (fonction hépatique notamment).

Population de l'étude (population randomisée)

Parmi les 4 570 sujets randomisés, 2 sujets dans chaque groupe n'ont pas reçu de traitement et ont été exclus de la population de la tolérance (n = 2 281 sujets dans le groupe CAB LP et n = 2 285 sujets dans le groupe TDF/FTC).

La principale raison d'arrêt du traitement à l'étude a été le refus ou l'incapacité du sujet à se conformer aux procédures requises de l'étude : 7 % (168/2 283) des sujets dans le groupe CAB LP et 8 % (178/2 287) des sujets dans le groupe TDF/FTC.

Dans la population randomisée, les caractéristiques démographiques et médicales ont été comparables entre les deux groupes à l'inclusion. L'âge médian des sujets inclus a été de 26 ans (min-max. 18 – 69) avec un âge ≥ 30 ans pour 31 % (711/2 283) des sujets dans le groupe CAB LP et 34 % (777/2 287) des sujets dans le groupe TDF/FTC. La majorité des sujets inclus était des hommes : 88 % (2 014/2 283) dans le groupe CAB LP et 87 % (1 982/2 287) dans le groupe TDF/FTC. Les femmes transgenres représentaient 12 % (266/2 283) et 13 % (304/2 287) des sujets inclus, respectivement dans les groupes CAB LP et TDF/FTC. L'IMC moyen a été de : 25,5 ($\pm 5,6$) dans le groupe CAB LP et de 25,4 ($\pm 5,4$) dans le groupe TDF/FTC. La répartition des origines ethniques des sujets inclus était la suivante : les caucasiens (27 % [618/2 283] des sujets dans le groupe CAB LP et 28 % [649/2 287] des sujets dans le groupe TDF/FTC), les natifs d'Alaska (27 % [616/2 283] et 26 % [600/2 287]), les afro-américains (25 % [565/2 283] et 25 % [569/2 287]) et les asiatiques (18 % [417/2 283] et 18 % [406/2 287]). Le score SexPro¹⁶ ≤ 16 a été rapporté chez 68 % (1 555/2 283) des sujets dans le groupe CAB LP et 69 % (1 571/2 287) des sujets dans le groupe TDF/FTC.

Parmi les IST diagnostiquées à l'inclusion, environ 15 % des sujets (122/2 287 dans le groupe CAB LP et 115/2 283 dans le groupe TDF/FTC) avaient une syphilis active, moins de 1 % des sujets (13/2 287 et 18/2 283) avaient une gonorrhée urinaire, 7 % des sujets (148/2 287 et 150/2 283) avaient une gonorrhée rectale, 3 % des sujets (66/2 287 et 58/2 283) avaient une chlamydia urinaire, 11 % des sujets (248/2 287 et 258/2 283) avaient une chlamydia rectale, et environ 2 % des sujets (29/2 287 et 35/2 283) avaient une hépatite B chronique.

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population mITT, l'incidence (en personnes-années) des nouvelles infections par le VIH-1 documentées au cours des semaines S0 à S153 a été significativement plus faible dans le groupe CAB LP par rapport au groupe TDF/FTC : 0,40 % (13 cas/ 3 211 personnes-années) versus 1,22 %

¹⁶ Le Score SexPro n'a été collecté qu'en Amérique du Nord et du Sud. SexPro est un outil Web permettant d'estimer score de risque de VIH personnalisé avec une échelle de 1 (risque le plus élevé) à 20 (risque le plus faible). Un score SexPro ≤ 16 indique un risque élevé d'infection par le VIH.

(39 cas/ 3 193 personnes-années), soit un HR ajusté¹⁷ = 0,34, IC_{95%} [0,18 ; 0,62], p < 0,0001. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % exclut la limite de non-infériorité de 1,23 prévue au protocole. En cas de non-infériorité démontrée, une hypothèse de supériorité est établie si le HR estimé est égal ou inférieur à 0,74. Ainsi, la supériorité a été également démontrée, avec une réduction de 66 % du risque de contracter une infection par le VIH par rapport à l'association ténofovir disoproxil/emtricitabine.

A noter que 5 infections prévalentes à l'inclusion ont été identifiées : 2 dans le groupe CAB LP et 3 dans le groupe TDF/FTC. Ces infections sont survenues avant l'administration des traitements à l'étude. Ainsi, le nombre total d'infections (incidentes et à l'inclusion) rapportées a été de 57 : 15 dans le groupe CAB et 42 dans le groupe TDF/FTC.

Parmi les sujets ayant reçu la PrEP par cabotégavir LP, 13 cas d'infection incidente par le VIH-1 ont été rapportés :

- 3 cas survenus lors de la phase d'initiation par CAB *per os* ;
- 5 cas survenus lors de la phase d'entretien par CAB injectable ;
- 5 cas survenus lors d'une absence prolongée de traitement (non-observance ou arrêt lié à l'étude).

Une analyse *post-hoc* virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP). Cette analyse a montré que l'une des 13 nouvelles infections dans le groupe CAB LP s'est avérée être une infection prévalente. Dans cette analyse *post-hoc*, l'incidence (en personnes-années) des nouvelles infections par le VIH-1 documentées au cours des semaines S0 à S153 a été de 0,37 % (12 cas/ 3 211 personnes-années) dans le groupe CAB LP versus 1,22 % (39 cas/ 3 193 personnes-années) dans le groupe TDF/FTC, soit un HR = 0,31, IC_{95%} [0,16 ; 0,58].

Les analyses en sous-groupe ont montré des résultats cohérents avec le résultat de l'analyse principale (Tableau V).

Tableau V. Taux d'incidence des nouvelles infections par le VIH-1 par sous-groupe dans l'étude HPTN 083 (population mITT, analyse virologique rétrospective approfondie)

	CAB LP		TDF/FTC		Rapport de risques [IC _{95%}]
	Incidence pour 100 personnes-années	Personnes-années	Incidence pour 100 personnes-années	Personnes-années	
Âge					
< 30 ans	0,47	2 110	1,66	1987	0,29 [0,15 ; 0,59]
≥ 30 ans	0,18	1 101	0,50	1 206	0,39 [0,08 ; 1,84]
Genre					
HSH	0,35	2 836	1,14	2 803	0,32 [0,16 ; 0,64]
FTG	0,54	371	1,80	389	0,34 [0,08 ; 1,56]
Origine ethnique (États-Unis)					
Noirs	0,58	691	2,28	703	0,26 [0,09 ; 0,76]
Non-Noirs	0,00	836	0,50	801	0,11 [0,00 ; 2,80]
Région					

¹⁷ Le rapport de risque ajusté au biais, l'IC et la valeur p tiennent compte de la conception de l'essai en analyses séquentielles et de l'arrêt précoce. L'estimation ponctuelle ajustée est l'estimation médiane non biaisée (EMNB), et l'intervalle de confiance et la valeur p sont basés sur l'estimation du maximum de vraisemblance (EMV) de l'échantillon.

	CAB LP		TDF/FTC		Rapport de risques [IC 95%]
	Incidence pour 100 personnes-années	Personnes-années	Incidence pour 100 personnes-années	Personnes-années	
États-Unis	0,26	1 528	1,33	1 504	0,21 [0,07 ; 0,60]
Amérique latine	0,49	1 020	1,09	1 011	0,47 [0,17 ; 1,35]
Asie	0,35	570	1,03	581	0,39 [0,08 ; 1,82]
Afrique	1,08	93	2,07	97	0,63 [0,06 ; 6,50]

HSH = hommes cisgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes
FTG = femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes

Résultats sur les critères exploratoires

→ Observance

L'observance médiane pendant la phase d'initiation avec les comprimés dans les deux groupes de l'étude a été de 96,6 % (écart interquartile : 89,7 à 100,0).

La couverture par des injections pendant la phase d'entretien de l'étude a été :

- Groupe CAB LP : 90 % des injections ont eu lieu à temps ou avec un délai < 14 jours,
- Groupe TDF/FTC : 91 % des injections placebo ont eu lieu à temps ou avec un délai < 14 jours.

→ Incidence des cas d'IST et des infections au VHC

Le taux d'incidence des cas d'IST et des infections au VHC entre les sujets a été comparable entre les deux groupes de l'étude (Tableau VI).

Tableau VI. Taux d'incidence des IST et du VHC dans l'étude HPTN 083 (population mITT)

	CAB LP (n = 2 280)	TDF/FTC (n = 2 281)
Taux d'incidence pour 100 personnes-années		
Syphilis	16,58	16,64
Gonorrhée urinaire	2,76	2,13
Gonorrhée rectale	11,06	10,95
Chlamydia urinaire	4,44	4,67
Chlamydia rectale	15,75	17,76
Hépatite C	0,39	0,53

3.2.2 Etude HPTN 084 (femmes cisgenres séronégatives au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes)¹⁸

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée contre ténofovir disoproxil/emtricitabine (TDF/FTC), randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique (7 pays : Botswana, Kenya, Malawi,

¹⁸ Delany-Moretlwe S, et al; HPTN 084 study group. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. Lancet. 2022 May 7;399(10337):1779-1789.

Afrique du Sud, Eswatini, Ouganda, Zimbabwe) ayant pour objectif de démontrer la **supériorité** du cabotégravir suspension injectable à libération prolongée (CAB LP) administrée tous les 2 mois par rapport à la prise orale quotidienne de TDF/FTC en termes de réduction de l'incidence de l'infection au VIH-1 chez des femmes cisgenres séronégatives au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 185 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 48 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 27/11/2017 (1^{ère} femme incluse) et l'analyse principale a eu lieu le 05/11/2020.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- ➔ Femmes âgées de 18 à 45 ans, actives sexuellement, en bonne santé et ayant :
 - un résultat négatif au test de dépistage du VIH à l'inclusion (dans les 14 jours précédant l'inclusion),
 - un taux d'hémoglobine > 11 g/dL,
 - un taux de neutrophiles > 750 cellules/mm³,
 - un taux de plaquettes ≥ 100 000 /mm³,
 - une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/minute,
 - un taux d'ALAT plus de 2 fois inférieur à la limite haute de la valeur normale,
 - un taux de bilirubine plus de 2,5 fois inférieur à la limite haute de la valeur normale,
 - un test d'anticorps anti-virus de l'hépatite C négatif,
 - un test de détection des antigènes de surface du virus de l'hépatite B négatif,
 - un test de grossesse par dosage de la beta-HCG négatif,
 - un score de risque VOICE (*Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic*) modifiée d'au moins 5¹⁹.

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- ➔ Femmes enceintes ou allaitantes ;
- ➔ Consommation de drogues ou d'alcool pouvant interférer avec l'étude ;
- ➔ Femmes ayant un ou plusieurs tests positifs au VIH au moment de l'inclusion, même si l'infection n'est pas confirmée ;
- ➔ Femmes ayant déjà participé à un essai clinique de vaccin ou d'anticorps neutralisants contre le VIH ;
- ➔ Maladie cardiovasculaire cliniquement significative, maladie dermatologique inflammatoire empêchant une injection intramusculaire (IM), maladie hépatique chronique ou aiguë, trouble de la coagulation ;
- ➔ Allergie connue ou suspectée au médicament de l'étude, à l'œuf ou au soja ;
- ➔ Antécédents de troubles convulsifs.

¹⁹ Le score de risque VOICE est un outil empirique d'évaluation et de prédiction du risque d'acquisition du VIH-1 chez les femmes africaines. Il est calculé à partir de la somme des points correspondants aux facteurs évalués à l'inclusion suivants : âge < 25 ans = 2 points, non marié ou ne vivant pas avec le partenaire = 2 points, le partenaire ne fournit pas de soutien financier ou matériel = 1 point, le partenaire principal a d'autres partenaires (oui ou ne sait pas) = 2 points, consommation d'alcool dans les 3 derniers mois = 1 point, avoir une infection sexuellement transmissible guérissable au moment de l'évaluation = 1 point, herpès simplex virus type 2 = 2 points.

Balkus, et al. Performance of a validated risk score to predict HIV-1 acquisition among African women participating in a trial of the dapivirine vaginal ring. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. January 1, 2018.

Traitements reçus

Au total 3 224 femmes ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe expérimental (CAB LP, n = 1 614) : cabotégravir 30 mg, une fois par jour, par voie orale (de J0 à la semaine 5), puis cabotégravir 600 mg, aux mois 1 et 2, puis tous les 2 mois, par injection intramusculaire (de S5 à S185) ;
- Groupe contrôle (TDF/FTC, n = 1 610) : association emtricitabine 200 mg / fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg, une fois par jour, par voie orale (de J0 à S185).

En addition à ces traitements préventifs, chaque groupe recevait un placebo selon le même schéma d'administration que le traitement reçu par l'autre groupe.

A noter qu'à partir de la semaine 185 et pour une durée de 48 semaines, un traitement par TDF/FTC 300 mg/ 200 mg par voie orale était proposé à l'ensemble des femmes incluses. Toute femme ayant arrêté les injections avant la semaine 185 s'est vu proposer un traitement par TDF/FTC, à condition qu'elle n'ait pas de contre-indications cliniques.

A chaque visite, les examens suivants ont été réalisés : un test rapide de dépistage du VIH et un test de dépistage des antigènes et des anticorps du VIH en laboratoire, une évaluation des effets indésirables, un prélèvement des échantillons de plasma pour stockage, et des conseils en matière d'observance et de réduction des risques.

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était l'incidence des nouvelles infections par le VIH documentées au cours des phases en double-aveugle de l'étude : S0 à S185 (population mITT²⁰).

Les principaux **critères de jugement secondaires** sans gestion de la multiplicité du risque alpha (critères exploratoires) dans la population randomisée ont été notamment :

- Les mutations de résistance au traitement chez les femmes ayant une séroconversion au VIH, notamment la recherche de : K65R, M184V/L, Q148R ;
- L'incidence des IST : gonorrhée (rectale ou urinaire), chlamydia (rectale ou urinaire), syphilis et hépatite C ;
- L'incidence des grossesses ;
- La tolérance.

Population de l'étude (population randomisée)

La principale raison d'arrêt du traitement à l'étude a été le refus de femmes de continuer l'étude : 1 % (20/1 614) des femmes dans groupe CAB LP et < 1 % (15/1 610) des femmes dans le groupe TDF/FTC.

Dans la population randomisée, les caractéristiques démographiques et médicales ont été comparables entre les deux groupes à l'inclusion. L'âge médian des femmes incluses a été de 25 ans (min-max. 18 – 45), avec un âge > 35 ans pour 9 % (138/1 614) des femmes dans le groupe CAB LP et 8 % (135/1 610) des femmes dans le groupe TDF/FTC. L'IMC moyen a été de : 27 (± 6,2) dans le groupe CAB LP et de 27 (± 5,9) dans le groupe TDF/FTC. La répartition des origines ethniques des femmes incluses était la suivante : les caucasiennes (0 femme dans le groupe CAB LP et 1 femme dans le groupe TDF/FTC), les afro-américaines (> 99 % [1 612/1 614] et > 99 % [1 606/1 610]) et les asiatiques

²⁰ Population *modified Intent To Treat* (mITT) : ensemble des femmes randomisées, à l'exception de celles testées positives au VIH à la randomisation.

(2 femmes dans le groupe CAB LP et 3 femmes dans le groupe TDF/FTC). Le score de risque VOICE¹⁹ ≥ 5 a été rapporté chez 80 % (1 287/1 614) des femmes dans le groupe CAB LP et 79 % (1 265/1 610) des femmes dans le groupe TDF/FTC.

Parmi les IST diagnostiquées à l'inclusion, 1 % des femmes (17/1 614 dans le groupe CAB LP et 24/1 610 dans le groupe TDF/FTC) avaient une syphilis active, environ de 7 % des femmes (112/1 614 et 99/1 610) avaient une gonorrhée, environ 19 % des femmes (324/1 614 et 281/1 610) avaient une chlamydia, 9 % des femmes (141/1 614 et 129/1 610) avaient une trichomonase, et environ 3 % des femmes (50/1 614 et 45/1 610) avaient une hépatite B chronique.

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population mITT, l'incidence (en personnes-années) des nouvelles infections par le VIH-1 documentées au cours des semaines S0 à S185 a été significativement plus faible dans le groupe CAB LP par rapport au groupe TDF/FTC : 0,20 % (4 cas/ 1 961 personnes-années) versus 1,85 % (36 cas/ 1 946 personnes-années), soit un HR ajusté²¹ = 0,12, IC_{95%} [0,05 ; 0,31], p < 0,0001. Ainsi, la supériorité a été démontrée, avec une réduction de 89 % du risque de contracter une infection par le VIH par rapport à l'association ténofovir disoproxil/emtricitabine.

Parmi les femmes ayant reçu la PrEP par cabotégravir LP, 4 cas d'infection incidente par le VIH-1 ont été rapportés :

- 1 cas survenu lors de la phase d'initiation par CAB *per os* (non-observance documentée par l'exposition plasmatique) ;
- 1 cas survenu après un arrêt temporaire de l'étude, en raison d'une grossesse. Cette patiente s'est vue proposer un traitement par TDF/FTC avec un suivi en ouvert (aucune exposition plasmatique au CAB n'a été détectée au moment de la séroconversion) ;
- 2 cas survenus lors de la phase d'entretien par CAB injectable.

Une analyse *post-hoc* virologique rétrospective approfondie a été réalisée afin de mieux caractériser la chronologie des infections par le VIH (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP). Cette analyse a montré que l'une des 4 nouvelles infections dans le groupe CAB LP s'est avérée être une infection prévalente. Dans cette analyse *post-hoc*, l'incidence (en personnes-années) des nouvelles infections par le VIH-1 documentées au cours des semaines S0 à S185 a été de 0,15 % (3 cas/ 1 960 personnes-années) dans le groupe CAB LP versus 1,85 % (36 cas/ 1 946 personnes-années) dans le groupe TDF/FTC, soit un HR = 0,10, IC_{95%} [0,04 ; 0,27].

Les analyses en sous-groupe ont montré des résultats cohérents avec le résultat de l'analyse principale (Tableau VII).

Tableau VII. Taux d'incidence des nouvelles infections par le VIH-1 par sous-groupe dans l'étude HPTN 084 (population mITT, analyse virologique rétrospective approfondie)

	CAB LP		TDF/FTC		Rapport de risques [IC _{95%}]
	Incidence pour 100 personnes-années	Personnes-années	Incidence pour 100 personnes-années	Personnes-années	
Âge					
< 25 ans	0,23	868	2,34	853	0,12 [0,03 ; 0,46]

²¹ Le rapport de risque ajusté au biais, l'IC et la valeur p tiennent compte de la conception de l'essai en analyses séquentielles et de l'arrêt précoce lors de la deuxième analyse intermédiaire. Ces résultats intègrent les mises à jour issues des informations supplémentaires recueillies après la première analyse intermédiaire. Elles n'ont, de fait, pas été rapportées dans le CSR de cette analyse.

	CAB LP		TDF/FTC		Rapport de risques [IC 95%]
	Incidence pour 100 personnes-années	Personnes-années	Incidence pour 100 personnes-années	Personnes-années	
≥ 25 ans	0,09	1 093	1,46	1 093	0,09 [0,02 ; 0,49]
IMC					
< 30 kg/m ²	0,22	1 385	1,88	1 435	0,12 [0,04 ; 0,38]
≥ 30 kg/m ²	0,00	575	1,76	511	0,04 [0,00 ; 0,93]

Résultats sur les critères exploratoires

→ Observance

La couverture par des injections pendant la phase d'entretien de l'étude a été :

- Groupe CAB LP : 93,0 % des injections ont eu lieu à temps ou avec un délai < 14 jours,
- Groupe TDF/FTC : 93,1 % des injections placebo ont eu lieu à temps ou avec un délai < 14 jours.

→ Incidence des cas d'IST et des infections au VHC

Le taux d'incidence des cas d'IST et des infections au VHC entre les femmes a été comparable entre les deux groupes de l'étude (

Tableau VIII).

Tableau VIII. Taux d'incidence des IST et du VHC dans l'étude HPTN 084 (population mITT)

	CAB LP (n = 1 614)	TDF/FTC (n = 1610)
Taux d'incidence pour 100 personnes-années		
Syphilis active	1,30	1,73
Gonorrhée	7,20	8,15
Chlamydia	18,34	20,70
<i>Trichomonas vaginalis</i>	10,68	8,89
Hépatite C	0,41	0,33

→ Incidence des grossesses

Le taux d'incidence de grossesses confirmées a été comparable entre les deux groupes : 1,51 % (29 cas) dans le groupe CAB LP versus 1,04 % (20 cas) dans le groupe TDF/FTC.

3.2.3 Population adolescente

Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH²², aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants

²² EMA. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 07/10/2018. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-scientific-guideline> [Consulté le 02/05/2024].

car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique. Seules les données de pharmacocinétique (PK) peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Aucune étude clinique d'efficacité n'a été réalisée avec APRETUDE (cabotégravir) dans la PrEP chez les adolescents de 12 à 18 ans.

Données PK/PD extrapolées

Un modèle pharmacocinétique de population (dénommé « Pop PK-adultes »)²³ a été réalisé sur la base de 23 926 échantillons plasmatiques de cabotégravir recueillies auprès de 1 647 sujets âgés de 18 à 74 ans, non infectés (28 %) et infectés par le VIH (72 %) issus de 16 études à 7 niveaux de dose (10 mg à 60 mg pour les comprimés oraux ; 100 mg à 800 mg pour les formes à libération prolongée) selon les différents schémas d'administration (prise orale quotidienne pour les comprimés ; administration toutes les 4, 8 et 12 semaines pour la suspension injectable à libération prolongée). Ce modèle « Pop PK-adultes » repose également sur les données issues des études de phase II (ECLAIR et HPTN-077), menées chez des sujets adultes séronégatifs.

L'adéquation et la performance prédictive du modèle à prédire le profil PK du CAB LP chez l'adolescent ont été évaluées en comparant les données de PK prédites par le modèle pour 22 876 adolescents âgés de 12 à 18 ans et pesant ≥ 35 kg aux données observées dans l'étude MOCHA (étude de phase I/II ayant évalué la sécurité, la tolérance, l'acceptabilité et la pharmacocinétique de CAB LP chez des adolescents âgés de 12 à 18 ans vivant avec le VIH-1).

Les objectifs du modèle étaient :

- Prédire le profil PK et l'exposition après administration de CAB LP une fois par mois et une fois tous les 2 mois chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans par simulation à l'aide du modèle « Pop PK-adultes » et les confirmer par les données de PK collectées chez des adolescents infectés par le VIH,
- Confirmer que l'exposition au CAB chez les adolescents est similaire à celle des adultes ou adéquate, ce qui devrait se traduire par une efficacité et une tolérance similaires à celles démontrées dans les études pivots dans le cadre du traitement du VIH et la PrEP au VIH chez l'adulte.

Résultats

Au total, 8 adolescents de l'étude MOCHA ont reçu le cabotégravir par injection mensuelle. Les concentrations plasmatiques de CAB après l'administration orale et les injections de CAB LP ont été correctement prédites par le modèle « Pop PK-adultes ». Plus de ≥ 90 % des données observées se situaient dans l'intervalle de prédictibilité à 90 % et toutes les données observées étaient uniformément réparties autour de la médiane.

Les concentrations simulées de CAB en injection mensuelle et en injection une fois tous les 2 mois dans la population modélisée d'adolescents âgés de 12 à 18 ans et pesant au moins ≥ 35 kg ont été supérieures au seuil d'efficacité de 0,45 $\mu\text{g/mL}$ et inférieures au seuil de tolérance de 22,5 $\mu\text{g/mL}$, au cours des 52 semaines.

²³ Yu Y et al ; HPTN 077 Study Team. A population pharmacokinetic model based on HPTN 077 of long-acting injectable cabotegravir for HIV PrEP. Br J Clin Pharmacol. 2022 Oct;88(10):4623-4632.

Les simulations selon les schémas d'administration (mensuel et tous les 2 mois), avec une fenêtre d'injection de ± 1 semaine ont montré une exposition à CAB adéquate chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans et pesant au moins ≥ 35 kg.

Etudes HPTN 083-01 et HPTN 084-01

	HPTN 083-01 (NCT04692077)	HPTN 084-01 (NCT04824131)
Schéma de l'étude	Etude de Phase IIb, monobras, en ouvert Schéma identique au groupe cabotégravir des études HPTN 083 et HPTN 084 avec 3 phases : initiation, entretien (5 injections LP), suivi	
Objectif principal	Décrire la tolérance, la tolérabilité et l'acceptabilité du cabotégravir suspension injectable à libération prolongée (CAB LP) administrée tous les 2 mois chez des adolescents.	
Date et lieu	USA (4 centres) Juillet 2020 – Février 2023	Afrique (3 centres) Décembre 2020 – Août 2022
Population	Adolescents pesant au moins 35kg, en bonne santé, séronégatifs au VIH, sexuellement actifs et de sexe masculin à la naissance.	Adolescentes pesant au moins 35kg, en bonne santé, séronégatives au VIH, sexuellement actives et de sexe féminin à la naissance.
Traitements	Cabotégravir suspension injectable à libération prolongée (CAB LP) administrée tous les 2 mois	
Principaux critères de jugement	Tolérance Pharmacocinétiques	
Résultats	12 sujets sélectionnés 9 sujets inclus âgés de 15 à 17 ans : – 4 sujets âgés ≤ 16 ans – 5 sujets âgés > 16 ans Sexe : 100 % masculin	69 sujets sélectionnés 55 sujets inclus âgés de 12 à 17 ans : – 15 sujets âgés < 16 ans – 40 sujets âgés ≥ 16 ans Sexe : 100 % féminin

Ces deux études ont montré des données de PK du CAB LP cohérentes avec les données de PK issues des deux études de phase III menées dans des populations adultes de même profil.

Dans l'étude HPTN 084-01 l'impact de l'âge et du poids ont également été étudiées. L'âge (< 16 ans versus > 16 ans) n'a pas eu d'impact sur les concentrations thérapeutiques de CAB LP contrairement au poids (femmes < 50 kg ont eu des concentrations légèrement supérieures aux femmes > 50 kg).

D'après le RCP en vigueur : « Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune différence cliniquement pertinente concernant l'exposition entre les adolescents infectés par le VIH-1 et les participants adultes infectés et non infectés par le VIH-1 dans le programme de développement du cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les adolescents pesant ≥ 35 kg. »

3.2.4 Résistance

Données issues des études cliniques

Dans les études HPTN-083 et HPTN-084, le génotypage du VIH (Wild Type WT, souche NL4-3 du VIH-1) a été réalisé lors de la première visite au cours de laquelle la charge virale était > 500 copies/mL (ou « première visite virémique »).

Dans l'étude HPTN 083 (date de *cut-off* : 14/05/2020), le nombre total d'infections au VIH-1 rapporté a été de 57 cas :

- 15 cas dans le groupe CAB LP : 13 infections incidentes et 2 prévalentes,
- 42 cas dans le groupe TDF/FTC : 39 infections incidentes et 3 prévalentes.

Les résultats génotypiques ont été obtenus pour 12 des 15 infections dans le groupe CAB LP (1 sujet n'a pas pu être analysé et 2 n'ont pas eu de visites virémiques). Cinq sujets ont été infectés par des virus ayant des mutations de résistance aux INI (E138K, Q148K, L74I, Q148R, E138A, R263K, G140A) :

- 1 cas d'infection prévalente ;
- 1 cas d'infection incidente où les mutations de résistance aux INI n'ont pas été détectées à la première visite virémique, mais détectées aux jours 112 et 117 (R263K). Le phénotypage au jours 117, a montré que ce virus conservait une sensibilité à la fois au cabotégravir (FC = 2,32) et au dolutégravir (FC = 2,29) ;
- 2 cas ont été infectés par un virus ayant des mutations de résistance aux INI (L74I et Q148R pour 1 cas et E138A et Q148R pour l'autre cas) au moment de la phase d'initiation, avant de recevoir les injections de cabotégravir ;
- 1 cas a été infecté par un virus ayant des mutations de résistance aux INI (G140A ET Q148R) au moment des injections de cabotégravir.

Dans le groupe CAB LP, 3 autres sujets ont été infectés par le VIH ayant une résistance aux INNTI lors de la première visite virémique. L'un de ces sujets a présenté également une résistance aux INTI.

Les résultats génotypiques ont été obtenus pour 40 des 42 infections dans le groupe TDF/FTC (2 sujets n'ont pas eu de visite virémique). Douze sujets ont été infectés par des virus ayant des mutations de résistance dès la première visite virémique : 7 ayant une résistance aux INNTI uniquement, 1 ayant une résistance aux INTI uniquement, 1 ayant une résistance aux IP uniquement et 3 ayant une résistance aux INNTI et aux INTI :

- Parmi, les 10 sujets avec des résistances aux INNTI, les mutations suivantes ont été détectées : K103N/S, Y181C, G190A/S, H221Y, P225H. Aucune de ces mutations ne devrait être sélectionnées par le TDF/FTC ;
- Parmi, les 4 sujets avec des résistances aux INTI, les mutations suivantes ont été détectées : M184V/I, K65R. Ces mutations ont pu être sélectionnées par le TDF/FTC.

Dans l'étude HPTN 084 (date de *cut-off* : 05/11/2020), le nombre total d'infections au VIH-1 rapporté a été de 40 cas :

- 4 cas dans le groupe CAB LP : 4 infections incidentes et 0 prévalente,
- 36 cas dans le groupe TDF/FTC : 36 infections incidentes et 0 prévalente.

Les résultats génotypiques ont été obtenus pour 3 des 4 nouvelles infections dans le groupe CAB LP (1 femme n'a pas eu d'échantillon virémique) : 1 femme a été infectée par des virus ayant des mutations de résistance aux INI (L74I). Cette mutation a été considérée comme un polymorphisme et a également été détecté chez plusieurs femmes dans le groupe TDF/FTC.

Les résultats génotypiques ont été obtenus pour 33 des 36 nouvelles infections dans le groupe TDF/FTC (2 femmes n'ont pas pu être analysés et 1 femme n'a pas eu d'échantillon virémique) :

- Une femme a été infectée par un virus ayant une mutation de résistance majeure aux INTI (M184V) et une mutation de résistance aux INNTI (K103N) ;
- Huit femmes ont été infectées par un virus ayant uniquement une mutation de résistance aux INNTI (6 cas K103N, seul ou avec E138A ou P225H ; 1 cas K101E seul ; 1 cas E138A seul) ;
- Dix femmes ont été infectées par un virus ayant des mutations/polymorphismes aux INI (L74I, L74M, T97A, V151I, E157Q, G193E).

La femme infectée par un virus ayant des mutations de résistance à une double classe (INTI et INNTI), a été considérée comme non-adhérente à la PrEP par TDF/FTC sur la base des concentrations plasmatiques au moment de la première visite séropositive.

Données issues du RCP en vigueur

« Risque potentiel de résistance

Il existe un risque potentiel de développer une résistance au cabotégravir si un sujet contracte le VIH-1 soit avant ou pendant la prise d'APRETUDE (cabotégravir), soit après l'arrêt d'APRETUDE (cabotégravir) (voir Propriétés liées à l'action prolongée d'APRETUDE (cabotégravir) injectable). Pour limiter ce risque, il est essentiel de confirmer le statut séronégatif pour le VIH-1 lors de chaque injection ultérieure d'APRETUDE (cabotégravir). Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'injection de cabotégravir. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales.

Les sujets pour lesquels une infection par le VIH-1 a été diagnostiquée doivent commencer immédiatement un traitement antirétroviral (TAR).

APRETUDE (cabotégravir) ne constitue pas à lui seul un schéma complet pour le traitement du VIH-1 ; des mutations de résistance au VIH-1 sont apparues chez certains sujets dont l'infection par le VIH-1 n'avait pas été détectée et qui prenaient uniquement APRETUDE (cabotégravir). »

3.2.5 Qualité de vie

La qualité de vie des sujets a été analysée dans les études HPTN 083 et HPTN 084 dans des analyses exploratoires à l'aide de questionnaire de satisfaction à l'égard du traitement à l'étude (*Study Medication Satisfaction Questionnaire, SMSQ*²⁴). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Données issues des études cliniques

Etude HPTN 083 (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et des femmes transgenres séronégatifs au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes)

La durée médiane d'exposition aux traitements à l'étude a été de 457 jours (min-max : 1 – 1131) dans chacun des deux groupes.

La majorité des sujets (67 % dans le groupe CAB LP et 66 % dans le groupe TDF/FTC) a montré une observance de 90 à 100 % lors de la phase d'instauration par voie orale jusqu'à la semaine 4, sur la base du nombre de comprimés comptés.

La majorité des injections (82,2 % dans le groupe CAB LP et 82,8% dans le groupe TDF/FTC) a été réalisée dans une fenêtre de ± 7 jours par rapport à la date prévue d'injection.

²⁴ Le questionnaire *Study Medication Satisfaction Questionnaire* (SMSQ) est un questionnaire validé évaluant la tolérance et la satisfaction des sujets à l'égard du traitement à l'étude. Il est composé de 11 questions, chaque question pouvant être notée de 0 à 6 dans le SMSQ *status version* (SMSQs 0 étant le plus bas niveau de satisfaction) et de -3 à 3 dans le SMSQ *change version* (SMSQc avec -3 étant le plus bas niveau de satisfaction).

Le SMSQs a été recueilli à chaque visite de l'étape 2 qui ne nécessitait pas d'injection, et à la visite Jour 0 de l'étape 3.

Le SMQc a été recueilli à la Semaine 19.

Lors des deux phases en double-aveugle de l'étude, les événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 95 % (2 174/2 281) des sujets dans le groupe CAB LP et 94 % (2 157/2 285) des sujets dans le groupe TDF/FTC. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 15 % des sujets) ont été : douleur au site de l'injection (75 % [1 713/2 281] dans le groupe CAB LP versus 30 % [688/2 285] dans le groupe TDF/FTC), la diminution de la clairance rénale de la créatinine (69 % [1 576/2 281] versus 73 % [1 661/2 285]), l'augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang (22 % [506/2 281] versus 22 % [497/2 285]), l'augmentation de la créatininémie (17 % [379/2 281] versus 19 % [426/2 285]), la rhinopharyngite (17 % [383/2 281] versus 17 % [379/2 285]), les céphalées (17 % [377/2 281] versus 16 % [356/2 285]) et la diarrhée (14 % [328/2 281] versus 15 % [336/2 285]).

Les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur ont été rapportés chez 82 % (1 874/2 281) sujets dans le groupe CAB LP et 59 % (1 355/2 285) sujets dans le groupe TDF/FTC. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (> 10 % des sujets) ont été : la douleur au site d'injection (74 % [1 697/2 281] dans le groupe CAB LP versus 27 % [612/2 285] dans le groupe TDF/FTC), la diminution de la clairance rénale de la créatinine (29 % [671/2 281] versus 32 % [723/2 285]), le nodule au site d'injection (12 % [263/2 281] versus <1 % [13/2 285]) et l'induration au site d'injection (11 % [255/2 281] versus <1 % [6/2 285]).

Les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 5 % (109/2 281) des sujets dans le groupe CAB LP et 5 % (104/2 285) des sujets dans le groupe TDF/FTC. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : les tentatives de suicide (7 sujets dans le groupe CAB LP versus 9 sujets dans le groupe TDF/FTC), les idées suicidaires (6 sujets dans chaque groupe) et la fièvre de la dengue (5 sujets dans le groupe CAB LP versus 3 sujets dans le groupe TDF/FTC).

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement à l'étude ont été rapportés chez 6 % (135/2 281) des sujets dans le groupe CAB LP et 4 % (91/2 285) des sujets dans le groupe TDF/FTC. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement à l'étude les plus fréquemment rapportés ont été : la douleur au site d'injection (43 cas dans le groupe CAB LP versus 0 cas dans le groupe TDF/FTC) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (29 cas dans le groupe CAB LP versus 31 cas dans le groupe TDF/FTC).

Les EI d'intérêt particulier rapportés dans le groupe CAB LP par rapport au groupe TDF/FTC ont été :

- Les réactions au site d'injection (notamment la douleur, le nodule, l'induration, le gonflement) : 76 % (1 740/2 281) dans le groupe CAB LP versus 32 % (726/2 285) dans le groupe TDF/FTC ;
- L'éruption cutanée : 4 % (94/2 281) versus 4 % (98/2 285) ;
- Les événements neuropsychiatriques, en particulier :
 - les troubles du sommeil : 10 % (217/2 281) versus 11 % (248/2 285),
 - la dépression : 5 % (115/2 281) versus 5 % (108/2 285),
 - et l'anxiété : 4 % (99/2 281) versus 4 % (97/2 285) ;
- L'hyperglycémie et le diabète : 12 % (277/2 281) versus 9 % (197/2 285) ;
- La rhabdomyolyse : 5 % (114/2 281) versus 5 % (104/2 285) ;
- L'impact sur les valeurs de créatinine, en particulier :
 - L'augmentation de la créatininémie : 17 % (379/2 281) versus 19 % (426/2 285),
 - La diminution de la créatininémie : 69 % (1 576/2 281) versus 73 % (1 661/2 285).

Au total, 10 décès ont été rapportés dans l'étude HPTN 083 : 4 dans le groupe CAB LP (blessure par balle, asphyxie, insuffisance cardio-pulmonaire, hémorragie traumatique) et 6 dans le groupe TDF/FTC (blessure par arme blanche, trouble cardiaque, blessures multiples, blessure par arme blanche, blessure, hémorragie cérébrale). Un seul décès a été considéré comme lié au traitement à l'étude dans le groupe TDF/FTC (cas de trouble cardiaque).

Etude HPTN 084 (femmes cisgenres séronégatives au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes)

La durée médiane d'exposition aux traitements à l'étude a été de 452,5 jours (min-max : 1 - 1072) dans chacun des deux groupes.

La majorité des femmes (69 % dans chaque groupe) a montré une observance de 90 à 100 % lors de la phase d'instauration par voie orale jusqu'à la semaine 4, sur la base du nombre de comprimés comptés.

La majorité des injections (76,1 % dans le groupe CAB LP et 77,7 % dans le groupe TDF/FTC) a été réalisée dans une fenêtre de \pm 7 jours par rapport à la date prévue d'injection.

Lors des deux phases en double-aveugle de l'étude, les événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 96 % (1 556/1 614) des femmes dans le groupe CAB LP et 96 % (1 540/1 610) des femmes dans le groupe TDF/FTC. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 20 % des femmes) ont été : la diminution de la clairance rénale de la créatinine (72 % [1 160/1 614] dans le groupe CAB LP versus 74 % [1 192/1 610] dans le groupe TDF/FTC), l'augmentation de la glycémie (36 % [584/1 614] versus 28 % [451/1 610]), l'augmentation de l'amylase (35 % [558/1 614] versus 36 % [573/1 610]), la douleur au site de l'injection (32 % [522/1 614] versus 9 % [147/1 610]), la diminution de la glycémie (26 % [425/1 614] versus 27 % [439/1 610]), les céphalées (23 % [377/1 614] versus 23 % [373/1 610]), l'augmentation de la créatininémie (22 % [363/1 614] versus 22 % [347/1 610]) et la diminution de la phosphorémie (17 % [278/1 614] versus 20 % [322/1 610]).

Les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur ont été rapportés chez 68 % (1 098/1 614) femmes dans le groupe CAB LP et 63 % (1 014/1 610) femmes dans le groupe TDF/FTC. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (> 10 % des femmes) ont été : la diminution de la clairance rénale de la créatinine (43 % [692/1 614] dans le groupe CAB LP versus 43 % [699/1 610] dans le groupe TDF/FTC), la douleur au site d'injection (32 % [519/1 614] versus 9 % [144/1 610]), l'augmentation de l'amylase (16 % [252/1 614] versus 16 % [264/1 610]), l'augmentation de la créatininémie (13 % [213/1 614] versus 13 % [202/1 610]), les maux de tête (12 % [190/1 614] versus 13 % [213/1 610]) et la diminution de la phosphorémie (10 % [169/1 614] versus 12 % [190/1 610]).

Les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 2 % (25/1 614) des femmes dans le groupe CAB LP et 2 % (33/1 610) des femmes dans le groupe TDF/FTC. L'EIG le plus fréquemment rapporté a été le paludisme (5 femmes dans le groupe CAB LP versus 3 femmes dans le groupe TDF/FTC).

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement à l'étude ont été rapportés chez 1 % (17/1 614) des femmes dans le groupe CAB LP et 1 % (22/1 610) des femmes dans le groupe TDF/FTC. L'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement à l'étude le plus fréquemment rapporté a été l'augmentation de l'alanine aminotransférase (12 femmes dans le groupe CAB LP versus 15 femmes dans le groupe TDF/FTC).

Les EI d'intérêt particulier rapportés dans le groupe CAB LP par rapport au groupe TDF/FTC ont été :

- Les réactions au site d'injection (notamment la douleur, le gonflement, le nodule, l'induration) : 38 % (578/1 519) dans le groupe CAB LP versus 11 % (166/1 516) le groupe TDF/FTC ;
- L'éruption cutanée : 4 % (71/1 614) versus 4 % (66/1 610) ;
- Les événements neuropsychiatriques, en particulier :
 - les troubles du sommeil : 5 % (81/1 614) versus 5 % (76/1 610),
 - l'anxiété : < 1 % (16/1 614) versus < 1 % (11/1 610),
 - et les troubles de l'humeur : < 1 % (9/1 614) versus < 1 % (6/1 610) ;
- L'hyperglycémie et le diabète : 43 % (691/1 614) versus 34 % (548/1 610) ;
- La rhabdomyolyse : 3 % (55/1 614) versus 2 % (36/1 610) ;

- L'impact sur les valeurs de créatinine, en particulier :
 - L'augmentation de la créatininémie : 22 % (363/1 614) versus 22 % (347/1 610),
 - La diminution de la créatininémie : 72 % (1 160/1 614) versus 74 % (1 192/1 610) ;

Au total, dans l'étude HPTN 084, 3 décès ont été rapportés dans le groupe CAB LP (maladie cardiaque hypertensive, accident vasculaire cérébral, céphalées). Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe TDF/FTC. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié aux traitements à l'étude.

Sécurité pendant la grossesse

Au total, 49 grossesses confirmées (29 dans le groupe CAB LP et 20 dans le groupe TDF/FTC) ayant abouti à :

- 10 naissances à termes dans chaque groupe ;
- 2 naissances prématurées (< 37 semaines d'aménorrhées) dont 1 naissance de jumeaux dans le groupe CAB LP ;
- 9 interruptions de grossesse : 6 cas dans le groupe CAB LP (2 par avortement spontané, 3 par avortement volontaire et 1 mort-né) et 3 cas dans le groupe TDF/FTC (1 par avortement spontané, 1 par avortement volontaire et 1 mort-né) ;
- 18 toujours en cours à la date du *cut-off* du 5 novembre 2020 : 11 dans le groupe CAB LP et 7 dans le groupe TDF/FTC.

Les EI ont été plus fréquents chez les femmes enceintes du groupe CAB LP (8 femmes, soit 28 %) par rapport aux femmes enceintes du groupe TDF/FTC (2 femmes, soit 10 %). Parmi les EI survenues chez les femmes enceintes du groupe CAB LP, 6/8 des EI ont été considérés comme graves. Aucun EIG n'est survenue chez les femmes enceintes du groupe TDF/FTC. Chez les femmes enceintes du groupe CAB LP, un EIG (syndrome de détresse fœtale) a été considéré comme lié au traitement à l'étude sur la base des commentaires du comité d'éthique local.

Bien que des signaux anormaux aient été rapportés à < 20 semaines d'aménorrhée (SA) et entre 20 et 36 SA dans le groupe CAB LP, les données disponibles ne suggèrent pas d'augmentation de l'incidence de grossesses anormales associées à une exposition à CAB LP.

Etudes HPTN 083-01 et HPTN 084-01 (population adolescente)

Etude HPTN 083-01

La durée médiane d'exposition au traitement à l'étude a été de 232 jours.

La majorité des sujets (56 %, [5/9]) a montré une observance de 90 à 100 % lors de la phase d'instauration par voie orale jusqu'à la semaine 4, sur la base du nombre de comprimés comptés.

La majorité des injections (70 %) a été réalisée dans une fenêtre de \pm 3 jours par rapport à la date prévue d'injection.

Des EI ont été rapportés chez tous les sujets inclus dans l'étude. La moitié des adolescents (56 %, [5/9]) ont rapportés des EI considérés comme liés au traitement (douleur au site d'injection).

La majorité des EI (78 %, [7/9]) rapportés a été d'intensité modérée, et seulement 22 % (2/9) des EI ont été de grade 3.

Etude HPTN 084-01

La durée médiane d'exposition au traitement à l'étude a été de 231 jours.

La majorité des adolescentes (69 %, [38/55]) a montré une observance de 90 à 100 % lors de la phase d'instauration par voie orale jusqu'à la semaine 4, sur la base du nombre de comprimés comptés.

La majorité des injections (87 %) a été réalisée dans une fenêtre de \pm 3 jours par rapport à la date prévue d'injection.

Des EI ont été rapportés chez toutes les adolescentes incluses dans l'étude. La moitié des adolescents (67 %, [37/55]) ont rapportés des EI considérés comme liés au traitement (douleur au site d'injection, diminution de la clairance de la créatinine rénale, diminution de la lipase).

La majorité des EI (82 %, [42/55]) rapportés a été d'intensité légère à modérée, et seulement 18 % (10/55) des EI ont été de grade 3 à 5.

Données issues du plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR d'APRETUDE (cabotégravir) (version 1.0, 5 novembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Hépatotoxicité– Séroconversion au VIH-1– Développement de résistance :<ul style="list-style-type: none">• Chez les participants commençant le CAB avec une infection VIH-1 non connue ou en phase aiguë,• En raison d'une apparition de l'infection par le VIH-1 pendant le traitement par CAB OLI (oral lead-in) ou LP et d'un retard de diagnostic,• Risque potentiel de contamination par le VIH-1 pendant la phase de couverture pharmacocinétique "queue de PK", si le diagnostic est retardé ou si un ARV efficace n'est pas commencé à temps.
Risques importants potentiels	Erreurs médicamenteuses, y compris la non-observance au traitement
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement

Données issues du résumé des caractéristiques du produit

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude HPTN 083 étaient les suivants : réactions au site d'injection (82 %), céphalées (17 %) et diarrhées (14 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude HPTN 084 étaient les suivants : réactions au site d'injection (38 %), céphalées (23 %) et augmentation des transaminases (19 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables associés au cabotégravir ont été identifiés à partir des études cliniques de Phase III, HPTN 083 et HPTN 084, et des données après la mise sur le marché. Dans le cadre de l'étude HPTN 083, la durée médiane d'administration du médicament de l'étude en aveugle était de 65 semaines et 2 jours (1 jour à 156 semaines et 1 jour), avec une exposition totale au cabotégravir de 3 270 personnes-années. Dans le cadre de l'étude HPTN 084, la durée médiane d'administration du médicament de l'étude en aveugle était de 64 semaines et 1 jour (1 jour à 153 semaines et 1 jour), avec une exposition totale au cabotégravir de 1 920 personnes-années.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au cabotégravir chez les adultes et les adolescents sont listés dans le

Tableau IX par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau IX. Tableau récapitulatif des effets indésirables¹

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité* ⁶
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux Insomnie Dépression Anxiété
	Peu fréquent	Tentative de suicide ⁶ ; Idées suicidaires ⁶ (en particulier chez les sujets ayant une maladie psychiatrique préexistante)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence Réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées
	Fréquent	Nausées Douleur abdominale ² Flatulence Vomissements
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash ³
	Peu fréquent	Urticaire* ⁶ Angio-oedème* ⁶
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre ⁵ Réactions au site d'injection ⁴ (douleur et sensibilité au toucher, nodule, induration)
	Fréquent	Réaction au site d'injection ⁴ (gonflement, ecchymose, érythème, sensation de chaleur, prurit, anesthésie) Fatigue Malaise
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection ⁴ (hématome, décoloration, abcès)
Investigations	Très fréquent	Augmentation des transaminases
	Peu fréquent	Augmentation du poids Augmentation de la bilirubine sanguine

¹ La fréquence des effets indésirables identifiés est basée sur tous les cas rapportés de survenue d'effets indésirables et ne se limite pas à ceux considérés par l'investigateur comme étant au moins possiblement liés.

² La douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : douleur abdominale haute et douleur abdominale.

³ Le rash inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.

⁴ Les réactions au site d'injection (RSIs) mentionnées dans le tableau ont été observées chez au moins 2 participants.

⁵ La fièvre inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : fièvre et sensation de chaud. La majorité des effets indésirables à type de fièvre ont été rapportés dans la semaine suivant les injections.

⁶ Cet effet indésirable a été identifié par le biais de signalements après la mise sur le marché. La fréquence est basée sur les sujets exposés au cabotégavir dans le cadre d'études cliniques randomisées.

*Voir rubrique 4.4 du RCP

Description de certains effets indésirables

Réactions locales au site d'injection (RSIs)

Dans l'étude HPTN 083, 2 % des participants ont arrêté le cabotégavir en raison de RSIs. Sur les 20 286 injections, 8 900 RSIs ont été rapportées. Au total, 2 117 participants ont reçu au moins une injection. Parmi les 1 740 (82 %) participants ayant présenté au moins une RSI, la sévérité maximale des RSIs rapportées était légère (Grade 1, 34 % des participants), modérée (Grade 2, 46 % des participants) ou sévère (Grade 3, 3 % des participants). La durée médiane de l'ensemble des effets indésirables liés aux RSIs était de 4 jours. La proportion de participants ayant rapporté des RSIs à chaque visite et la sévérité des RSIs ont diminué au fil du temps.

Dans l'étude HPTN 084, aucun participant n'a arrêté le cabotégavir en raison de RSIs. Sur les 13 068 injections, 1 171 RSIs ont été rapportées. Au total, 1 519 participants ont reçu au moins une injection. Parmi les 578 (38 %) participants ayant présenté au moins une RSI, la sévérité maximale des RSIs rapportées était légère (Grade 1, 25 % des participants), modérée (Grade 2, 13 % des participants) ou sévère (Grade 3, < 1 % des participants). La durée médiane de l'ensemble des effets indésirables liés aux RSIs était de 8 jours. La proportion de participants ayant rapporté des RSIs à chaque visite et la sévérité des RSIs ont généralement diminué au fil du temps.

Augmentation du poids corporel

Aux semaines 41 et 97 dans l'étude HPTN 083, les participants ayant reçu du cabotégavir ont présenté une prise de poids médiane de 1,2 kg (écart interquartile [IQR] -1,0 ; 3,5 ; n=1 623) et 2,1 kg (IQR ; -0,9 ; 5,9 n=601) par rapport à l'inclusion, respectivement ; ceux du groupe fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) ont présenté une prise de poids médiane de 0,0 kg (IQR -2,1 ; 2,4 ; n=1 611) et 1,0 kg (IQR ; -1,9 ; 4,0 n=598) par rapport à l'inclusion, respectivement.

Aux semaines 41 et 97 dans l'étude HPTN 084, les participants ayant reçu du cabotégavir ont présenté une prise de poids médiane de 2,0 kg ([IQR] 0,0 ; 5,0 ; n=1 151) et 4,0 kg (IQR ; 0,0 ; 8,0 ; n=216) par rapport à l'inclusion, respectivement ; ceux du groupe fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) ont présenté une prise de poids médiane de 1,0 kg (IQR -1,0 ; 4,0 ; n=1 131) et 3,0 kg (IQR ; -1,0 ; 6,0 n=218) par rapport à l'inclusion, respectivement.

Modifications des tests biologiques

Dans les études HPTN 083 et HPTN 084, une proportion similaire de participants dans les groupes cabotégavir et TDF/FTC ont présenté une élévation des transaminases (ALAT/ASAT) et les augmentations maximales après inclusion étaient essentiellement de Grade 1 et 2. Dans l'étude HPTN 083, le nombre de participants dans les groupes cabotégavir vs TDF/FTC ayant présenté des taux d'ALAT maximum de Grade 3 ou 4 après inclusion était de 40 (2 %) vs 44 (2 %), tandis qu'il était respectivement de 68 (3 %) vs 79 (3 %), pour les taux d'ASAT de Grade 3 ou 4. Dans l'étude HPTN 084, le nombre de participants dans les groupes cabotégavir vs TDF/FTC ayant présenté des taux d'ALAT maximum de Grade 3 ou 4 après inclusion était de 12 (< 1 %) vs 18 (1 %) tandis qu'il était respectivement de 15 (< 1 %) vs 14 (< 1 %) pour les taux d'ASAT de Grade 3 et 4.

Quelques participants des groupes cabotégavir et TDF/FTC ont présenté des effets indésirables consistant en une augmentation des ASAT ou ALAT ayant entraîné un arrêt du médicament de l'étude. Dans l'étude HPTN 083, le nombre de participants dans les groupes cabotégavir vs TDF/FTC ayant arrêté le traitement en raison d'une augmentation des ALAT était de : 29 (1 %) vs 31 (1 %) et il était respectivement de 7 (< 1 %) vs 8 (< 1 %) en raison d'une augmentation des ASAT. Dans l'étude HPTN 084, le nombre de participants dans les groupes cabotégavir vs TDF/FTC ayant arrêté le traitement en raison d'une augmentation des ALAT était de 12 (< 1 %) vs 15 (< 1 %) et il n'y a pas eu d'arrêt de traitement en raison d'une augmentation des ASAT.

Adolescents

D'après les données issues de deux essais cliniques multicentriques menés en ouvert auprès de 64 adolescents à risque non infectés par le VIH (âgés de moins de 18 ans et pesant ≥ 35 kg au moment de l'inclusion) ayant reçu du cabotégravir, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents par rapport au profil de sécurité établi chez les adultes ayant reçu du cabotégravir en PrEP au VIH-1 dans les études HPTN 083 et HPTN 084.

D'après les données issues de l'analyse à la Semaine 16 de l'étude MOCHA menée chez 23 adolescents infectés par le VIH (âgés d'au moins 12 ans et pesant ≥ 35 kg) recevant un traitement de fond par association d'antirétroviraux, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents lors de l'ajout du cabotégravir par voie orale suivi du cabotégravir injectable (n = 8) en comparaison avec le profil de sécurité établi avec le cabotégravir chez les adultes (voir rubrique 5.1 du RCP). »

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

APRETUDE (cabotégravir) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concerné au regard de son administration tous les 2 mois par voie intramusculaire à libération prolongée permettant une simplification du schéma thérapeutique par rapport à la prise quotidienne orale.

La PrEP par APRETUDE (cabotégravir) est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins en raison des modalités logistiques d'organisation/accessibilité des injections de cabotégravir afin de permettre d'optimiser l'observance et la réalisation suivant le calendrier fixé, ainsi que de la vérification de la négativité de la sérologie et de la virémie avant chaque injection.

3.6 Programme d'études

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

➔ **Dans l'indication évaluée**

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CABOPrEP	Etude randomisée, contrôlée, en groupes parallèles, en ouvert, multicentrique, nichée dans la cohorte ANRS-PREVENIR et ouvert aux primo prescriptions de prophylaxie pré-exposition (PrEP), visant à recruter des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) utilisant la PrEP orale depuis au moins 6 mois en France. Cette étude évalue l'impact d'une PrEP du VIH par cabotégravir injectable à action prolongée sur la persistance et la couverture des actes sexuels à risque chez les HSH en France	2027
PILLAR (NCT05374525)	Étude de phase IV, randomisée, double bras (cabotégravir par voie intramusculaire versus cabotégravir par voie orale), en ouvert, évaluant les stratégies de mise en œuvre pour l'administration du cabotégravir en PrEP aux États-Unis chez les sujets HSH séronégatifs au VIH et les hommes transgenres ≥ 18 ans.	2025
EBONI (NCT05514509)	Étude de phase IV, randomisée, triple bras, en ouvert, visant à évaluer les stratégies d'implémentation du cabotégravir en PrEP chez les femmes adultes noires cisgenres et transgenres (≥ 18 ans) non	2025

	infectées par le VIH et vivant aux Etats-Unis dans les territoires du Plan « Ending the Epidemic (EHE) ».	
MoiPatient PrEP	Enquête qualitative sur la PrEP auprès des personnes à haut risque d'infection par le VIH « PrEP : mieux comprendre les usages d'aujourd'hui et de demain pour les populations les plus exposées »	Q4 2024
PROTECT (Understanding Pre-exposure prophylaxis modalities for HIV prevention in the European Communities)	Enquête transversale pan-européenne pour comprendre les modalités de PrEP au sein des communautés européennes	Q4 2024

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg ;
- de la quantité d'effet du cabotégravir (APRETUDE) en termes de réduction de l'incidence des nouvelles infections par le VIH-1 documentées par rapport à l'association emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) qui a été statistiquement significative dans :
 - l'étude HPTN 083 (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et des femmes transgenres séronégatifs au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes) au cours des semaines S0 à S153 : 0,40 % (13 cas/ 3 211 personnes-années) versus 1,22 % (39 cas/ 3 193 personnes-années), soit un HR ajusté = 0,34, IC_{95%} [0,18 ; 0,62], p < 0,0001 (non-infériorité démontrée). La supériorité a été également démontrée (hypothèse prévue au protocole), soit une réduction de 66 % du risque de contracter une infection par le VIH par rapport à l'association ténofovir disoproxil/emtricitabine,
 - l'étude HPTN 084 (femmes cisgenres séronégatives au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes) au cours des semaines S0 à S185 : 0,20 % (4 cas/ 1 961 personnes-années) versus 1,85 % (36 cas/ 1 946 personnes-années), soit un HR ajusté = 0,12, IC_{95%} [0,05 ; 0,31], p < 0,0001. La supériorité a été démontrée, soit une réduction de 89 % du risque de contracter une infection par le VIH par rapport à l'association ténofovir disoproxil/emtricitabine,
 - les analyses en sous-groupe en fonction de l'âge, de l'IMC, du genre ou de la région ethnique, en l'absence de test d'interaction, ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale ;
- des données de pharmacocinétique (modèle « Pop PK-adultes ») et les extensions des études HPTN 083-01 et HPTN 084-01) qui ont montré une exposition au cabotégravir similaire entre la population adolescente (12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) et celle chez l'adulte, sans montrer de différence cliniquement pertinente entre ces deux populations ;
- d'un profil de tolérance satisfaisant mais marqué par des réactions au site d'injection, et il n'a pas été identifié de nouveau signal de tolérance. Les risques importants identifiés (plan de gestion des risques) incluent l'hépatotoxicité, la séroconversion au VIH-1 et le développement de résistance ;

- de la longue demi-vie du cabotégravir 600 mg LP permettant une administration tous les 2 mois par voie intramusculaire après une phase d'initiation d'une durée d'un mois par cabotégravir 30 mg en comprimé pelliculé ;

mais :

- d'une transposabilité limitée des données disponibles (études HPTN 083 et HPTN 084) à la population susceptible de recevoir la PrEP par APRETUDE (cabotégravir) en France, à savoir :
 - les comportements ou les pratiques à risques des sujets inclus dans les études peu ou pas transposables à ceux de la population française susceptible de recevoir une PrEP VIH,
 - la non-inclusion de femmes enceintes ou allaitantes et de sujets usagers de drogues injectables dans les études cliniques,
 - des incertitudes sur l'observance à long terme pour un traitement *long acting*, d'autant que l'adhérence était déjà moindre dans les deux groupes de l'étude HPTN-083 après la 1^{ère} année,
 - l'absence de données du cabotégravir permettant de le situer par rapport à l'autre modalité d'administration de l'association emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) schéma hors AMM, mais validé par l'OMS et les recommandations nationales ;
- d'un risque d'émergence de résistance en cas de séroconversion sous cabotégravir. Les données concernant le risque d'acquisition de résistance au cabotégravir dans le cadre de la PrEP sont, à ce jour, rassurantes. Ce risque doit être minimisé par l'exclusion d'une séroconversion en cours avant d'initier le traitement et par un suivi régulier des séroconversions en cours de traitement ;

APRETUDE (cabotégravir) en prophylaxie pré-exposition apporte une réponse au besoin identifié en tant que mesure complémentaire aux autres moyens de prévention déployés dans une approche globale de prévention du VIH et des autres IST chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination mais associé à des pratiques sexuelles à moindre risque. L'impact en pratique et l'ampleur des nouvelles contaminations évitées sur la régression de l'épidémie du VIH reste à démontrer.

Au total, l'efficacité d'APRETUDE (cabotégravir) en prophylaxie pré-exposition afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle a été démontrée chez les adultes et les adolescents (pesant au moins 35 kg) à haut risque d'acquisition du VIH. Son efficacité préventive est fortement corrélée à l'observance du traitement. Toutefois, la PrEP n'assure pas de protection totale contre le VIH, y compris chez les sujets ayant une observance parfaite et elle n'assure aucune protection contre les autres IST. Dans les études, la PrEP par cabotégravir ne semble pas avoir entraîné d'augmentation des comportements à risque chez ces personnes déjà en situation à très haut risque d'acquisition du VIH, avant l'instauration de la PrEP. Les profils de tolérance et de résistance ont été satisfaisants dans les différentes études.

A noter cependant que ces observations ont été réalisées dans le cadre d'une surveillance rapprochée, justifiant le maintien d'une vigilance concernant l'éventuelle augmentation des comportements à risque, l'acquisition de mutations de résistance du VIH en cas d'infection et la iatrogénie (principalement hépatique, métabolique et cardiovasculaire) sur une longue durée de prise médicamenteuse. Par ailleurs, il faut noter que toutes les études s'accompagnaient d'une offre globale de prévention, ce qui peut expliquer pourquoi les comportements à risque et l'incidence des autres IST n'avaient pas augmenté chez les utilisateurs de la PrEP. Cela souligne l'importance d'une offre renforcée de prévention sur la réduction des risques pour toutes les personnes suivant une PrEP.

Enfin, APRETUDE (cabotégravir) en prophylaxie pré-exposition a un impact sur le système de soins par la formation nécessaire des acteurs et professionnels de santé et l'augmentation du

recours aux soins portés par les consultations liées à l'instauration et au suivi du traitement et par le suivi biologique régulier (statut sérologique).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La Commission rappelle qu'APRETUDE (cabotégravir) doit être utilisé dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1 (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP) :

« APRETUDE (cabotégravir) peut ne pas être toujours efficace pour prévenir l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 5.1 du RCP). Les concentrations de cabotégravir associées à une activité antivirale significative (> 4 fois la Concentration Inhibitrice Ajustée aux Protéines, CI90-AP, voir rubrique 5.2 du RCP) sont atteintes et maintenues dans les heures qui suivent l'initiation du traitement d'instauration par voie orale et dans les 7 jours qui suivent la première injection (sans instauration par voie orale). Le délai exact entre l'instauration d'APRETUDE (cabotégravir) dans le cadre d'une PrEP au VIH-1 et la protection maximale contre l'infection par le VIH-1 n'est pas connu.

APRETUDE (cabotégravir) doit être utilisé pour la PrEP dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du VIH-1 (par exemple : connaissance du statut sérologique vis-à-vis du VIH-1, dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles, usage de préservatifs).

APRETUDE (cabotégravir) doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont la séronégativité au VIH a été confirmée (voir rubrique 4.3 du RCP). La séronégativité au VIH de ces sujets doit être reconfirmée à chaque injection ultérieure d'APRETUDE (cabotégravir). Un test combiné antigène/anticorps ainsi qu'un test de l'ARN du VIH doivent tous deux être négatifs. Il est conseillé aux prescripteurs d'effectuer les deux tests, même si le résultat du test de l'ARN du VIH sera disponible après l'injection de cabotégravir. Si une stratégie combinée comprenant les deux tests n'est pas disponible, les tests doivent suivre les recommandations locales pendant la prise d'APRETUDE (cabotégravir).

En cas de symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë et si l'on suspecte des expositions récentes (< 1 mois) au VIH-1, le statut sérologique vis-à-vis du VIH-1 doit être reconfirmé.

Selon le RCP en vigueur : « Les femmes en âge de procréer doivent être informées des caractéristiques liées à la libération prolongée du cabotégravir injectable. Si une femme envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à l'instauration/la poursuite de la PrEP avec APRETUDE (cabotégravir) doivent être discutés (voir rubrique 4.4 du RCP). »

→ Dans le périmètre du remboursement :

Considérant :

- les recommandations nationales^{12,25} et internationales^{26,27} ;
- les bénéfices potentiels de cette pratique (dépistage des sujets à risque et réduction de la transmission du VIH) ;
- l'efficacité d'APRETUDE (cabotégravir) injectable supérieure à celle de TDF/FTC oral quotidien chez les hommes cisgenres et femmes transgenres et les femmes cisgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes ;
- la longue durée d'action, permettant une simplification du schéma thérapeutique par rapport à la prise quotidienne orale ;
- le caractère complémentaire de l'offre de prévention qu'il représente, notamment chez les femmes et en cas contre-indication (insuffisance rénale légère à sévère) de la PrEP orale par TDF/FTC ;

Mais, prenant en compte :

- les risques d'un traitement prolongé par APRETUDE (cabotégravir) : toxicité métabolique et cardiovasculaire à long terme ;
- l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées, en raison d'un risque de sélection de virus résistants aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) important en cas d'infection survenant dans une période où les concentrations d'APRETUDE (cabotégravir) sont insuffisantes pour prévenir l'infection, d'autant que l'adhérence était déjà moindre dans les deux groupes de l'étude HPTN-083 après la 1^{ère} année ;
- les difficultés du diagnostic en cas d'infection incidente du fait d'une altération de la dynamique des marqueurs viraux directs (antigène p24 et ARN VIH) et du profil de séroconversion d'une personne sous PrEP chez laquelle existe une suspicion d'infection VIH peut être difficilement analysable ;
- les incertitudes actuelles sur l'impact de cette pratique sur les comportements vis-à-vis du recours aux autres outils de prévention, notamment sur la baisse du recours au préservatif, avec le risque d'une augmentation de la transmission des autres IST déjà en recrudescence en France (syphilis, gonocoques, lymphogranulomatose vénérienne) ;

la Commission considère qu'APRETUDE (cabotégravir), représente une alternative supplémentaire dans le cadre des stratégies de prévention combinée, en association à des pratiques sexuelles à moindre risque, pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg. Il constitue une offre complémentaire de prévention pour pallier les limites d'utilisation de la PrEP par TDF/FTC, notamment chez les individus ayant une contre-indication ou une observance compromise à la PrEP orale.

Toutefois le risque de sélection de virus résistants aux INI, et de transmission de ces virus, en cas de mauvaise observance du schéma d'administration ne doit pas être sous-estimé considérant que les INI sont le traitement de 1^{ère} ligne de l'infection par le VIH.

Des stratégies permettant d'optimiser cette observance à la PrEP injectable doivent être imaginées et implémentées en pratique clinique avant la potentielle mise à disposition de la PrEP injectable afin de garantir l'accessibilité aux injections tous les 2 mois et à la réalisation du suivi virologique en vie réelle.

²⁵ Centre national du sida et des hépatites virales. Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts. Prévention et dépistage. Avril 2018. Disponible sur : <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/> [Consulté le 15/05/2024].

²⁶ Center for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2021 update a clinical practice guideline. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/hiv/guidelines/preventing.html> [Consulté le 15/05/2024].

²⁷ OMS. L'OMS recommande le cabotégravir à longue durée d'action pour la prévention du VIH. 28/07/2022. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/28-07-2022-who-recommends-long-acting-cabotegravir-for-hiv-prevention> [Consulté le 16/05/2024].

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil).

5.3 Service Médical Rendu

- L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- Cette spécialité, associée à des pratiques sexuelles à moindre risque, entre dans le cadre d'un traitement préventif pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve d'une observance parfaite et d'un suivi régulier.
- Il existe une seule alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans la PrEP, la spécialité TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil). APRETUDE (cabotégravir) s'intègre dans une stratégie globale de prévention du VIH, en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée, reposant notamment sur le respect des mesures élémentaires de prévention de la transmission du VIH et des IST telles que l'utilisation du préservatif.
- Cette spécialité est un traitement de première intention chez les sujets à haut risque d'infection par le VIH-1.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- la gravité de l'infection par le VIH ;
- l'incidence des infections par le VIH qui reste élevée en France et stable depuis 2010, en particulier dans les populations à haut risque de contamination, montrant que l'épidémie n'est pas contrôlée ;
- du besoin médical de disposer de nouvelles approches et outils de prévention efficace dans la lutte contre l'épidémie du VIH ;
- la réponse théorique apportée par APRETUDE (cabotégravir) au besoin médical identifié mais dont l'impact réel tant au niveau individuel que collectif reste à démontrer en pratique : impact qui sera dépendant de l'adhésion des populations concernées à cette pratique, de l'observance indispensable à l'efficacité du traitement et des risques associées à cette pratique qui ne peuvent à ce jour être totalement écartés (augmentation des autres IST en cas de baisse de l'utilisation des préservatifs, toxicité métabolique et cardiovasculaire à long terme) ;
- l'impact attendu sur le système de santé en termes d'encadrement de cette pratique : formation nécessaire des acteurs et professionnels de santé, augmentation du recours aux soins liés à l'instauration du traitement et à son suivi régulier y compris biologique ;

APRETUDE (cabotégravir) en prophylaxie pré-exposition du VIH-1 est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez les sujets à haut risque de transmission du VIH, mais cet impact reste à démontrer en conditions réelles.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par APRETUDE (cabotégravir), associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est important dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le

VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de APRETUDE (cabotégravir), associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg, et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg ;
- de la supériorité démontrée du cabotégravir (APRETUDE) en termes de réduction de l'incidence des nouvelles infections par le VIH-1 documentées par rapport à l'association emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) en administration continue :
 - dans l'étude HPTN 083 (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et des femmes transgenres séronégatifs au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes) avec une réduction relative du risque de 66 %,
 - dans l'étude HPTN 084 (femmes cisgenres séronégatives au VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes) avec une réduction relative du risque de 89 % ;
- des données de pharmacocinétique (modèle « Pop PK-adultes » et les extensions des études HPTN 083-01 et HPTN 084-01) montrant une exposition au cabotégravir similaire entre la population adolescente (12 ans et plus et pesant au moins 35 kg) et celle chez l'adulte, sans montrer de différence cliniquement pertinente entre ces deux populations ;
- d'un profil de tolérance satisfaisant mais marqué par des réactions au site d'injection, et il n'a pas été identifié de nouveau signal de tolérance. Les risques importants identifiés (plan de gestion des risques) incluent l'hépatotoxicité, la séroconversion au VIH-1 et le développement de résistance ;

mais :

- d'une transposabilité limitée des données disponibles (études HPTN 083 et HPTN 084) à la population susceptible de recevoir la PrEP par APRETUDE (cabotégravir) en France, à savoir :
 - les comportements ou les pratiques à risques des sujets inclus dans les études peu ou pas transposables à ceux de la population française susceptible de recevoir une PrEP VIH,
 - la non-inclusion de femmes enceintes ou allaitantes et de sujets usagers de drogues injectables dans les études cliniques,

- des incertitudes sur l'observance à long terme pour un traitement *long acting*, d'autant que l'adhérence était déjà moindre dans les deux groupes de l'étude HPTN-083 après la 1^{ère} année,
- l'absence de données du cabotégravir permettant de le situer par rapport à l'autre modalité d'administration de l'association emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) schéma hors AMM, mais validé par l'OMS et les recommandations nationales ;
- d'un risque de sélection de virus résistants aux INI chez des personnes non observantes du calendrier des injections et de transmission de ces virus, alors que les INI représentent le pilier du traitement antirétroviral (ARV) de première ligne ;

la Commission considère qu'APRETUDE (cabotégravir) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport à l'association fixe emtricitabine / ténofovir disoproxil (TRUVADA) en schéma d'administration continue, lorsqu'APRETUDE (cabotégravir) est associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination et pesant au moins 35 kg.

5.5 Population cible

La population cible d'APRETUDE (cabotégravir) correspond aux sujets adultes et adolescents à haut risque de contamination par le VIH-1 et pesant au moins 35 kg dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle.

Selon les recommandations de la HAS¹², les personnes exposées à des risques majorés d'acquisition du VIH correspondent notamment aux situations suivantes :

- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ou les personnes transgenres, qu'ils se définissent comme gay, bi ou hétérosexuels, rapportant des situations d'exposition au VIH présentes, passées ou futures ;
- les femmes et les hommes hétérosexuels ayant :
 - un contexte de forte prévalence ou de forte exposition au VIH :
 - personne(s) ou partenaire(s) originaires de pays à forte endémie (en particulier l'Afrique subsaharienne, les Caraïbes et l'Amérique du sud),
 - partenaires multiples et/ou partenaires concomitants,
 - travailleurs du sexe (TDS),
 - sexe transactionnel,
 - un contexte relationnel de forte exposition au VIH :
 - partenaires de statut VIH inconnu ou perçu comme à risque d'acquisition du VIH,
 - partenaire vivant avec le VIH avec une charge virale détectable ou dont la quantification de la charge virale est inconnue,
 - femmes enceintes évoquant une exposition possible au VIH ou à des violences sexuelles,
 - frein du ou des partenaires à l'utilisation d'autres moyens de protection,
 - des situations individuelles de forte exposition au VIH :
 - non utilisation du préservatif lors de rapports vaginaux ou anaux,
 - marqueurs évoquant une exposition (autres IST, IVG...),
 - antériorité ou dans les suites d'un traitement post-exposition (TPE) au VIH.

Ces indications ne sont pas des critères de sélection mais servent à guider la discussion avec le sujet et à l'aider à prendre une décision éclairée quant à l'utilisation de la PrEP.

- les usagers de produits psycho actifs injectables avec échanges de seringues :
 - partenaire sexuel ou d'injection de statut VIH inconnu ou perçu comme à risque d'infection du VIH,
 - partenaire d'injection positif au VIH,
 - partage du matériel d'injection.

Aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer avec précision le nombre de personnes qui pourraient bénéficier de la PrEP en France n'est actuellement disponible.

Selon un rapport d'EPI-PHARE relatif à l'utilisation de TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil) ou génériques en prophylaxie pré-exposition au VIH²⁸, un total de 84 997 personnes ont initié une PrEP par TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil) ou génériques en France au 30 juin 2023. Sur la période du 30 juin 2022 au 30 juin 2023, 20 129 personnes ont initié une PrEP, soit une augmentation de 10 % par rapport à l'année précédente (période du 30 juin 2021 au 30 juin 2022 où 18 380 initiations ont été constatées). Le nombre de personnes ayant eu recours à la PrEP (en initiation ou en renouvellement) est passé de 42 623 au premier semestre 2022 à 52 802 au premier semestre 2023, soit 10 179 utilisateur(-trice) en plus.

En raison des difficultés d'identification et de prise en charge des personnes non couvertes à ce jour, d'une consultation médicale d'initiation de la PrEP permettant d'évaluer le niveau d'exposition au VIH (décision au cas par cas) dans une population à haut risque de contamination, la population cible d'APRETUDE (cabotégravir) ne peut être estimée avec précision.

Etant donné qu'APRETUDE (cabotégravir) peut être considérée comme une alternative à TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil), l'incidence du nombre de sujets initiant une prophylaxie pré-exposition au VIH ne devrait pas excéder 20 000 par an.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite que des données portant sur l'effet de cette stratégie de prévention sur les infections par le VIH, d'une part, et sur les modalités d'utilisation d'APRETUDE (cabotégravir) dans cette indication, d'autre part, soient collectées. Dans le cas où des études ayant les mêmes objectifs seraient en cours ou prévues, la Commission étudiera l'opportunité de les prendre en considération.

La Commission rappelle qu'elle souhaite réévaluer APRETUDE (cabotégravir) dans la prophylaxie pré-exposition, selon l'évolution du contexte et des données disponibles.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Forme orale

Le conditionnement d'APRETUDE (cabotégravir), 30 mg comprimé pelliculé est adapté pour la phase d'initiation du traitement d'une durée d'un mois.

²⁸ EPI-PHARE. Suivi de l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH. Actualisation des données jusqu'au 30 juin 2023. 29/11/2023. Disponible sur : <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/prep-vih-2023/> [Consulté le 06/05/2024].

Forme injectable

Le conditionnement d'APREUDE (cabotégravir), 600 mg suspension injectable à libération prolongée est adapté pour les injections d'entretien selon le schéma posologique bimestriel.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission rappelle l'importance de l'observance liée à l'utilisation d'APREUDE (cabotégravir) dans le cadre de la PrEP (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP) : « Il doit être expliqué régulièrement aux sujets de respecter strictement le schéma posologique recommandé pour l'instauration par voie orale et pour les injections afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 et le développement potentiel d'une résistance. »

Une information détaillée sur les modalités du traitement, ses bénéfices et ses inconvénients, doit être fournie aux sujets avant toute décision thérapeutique.

L'attention doit être attirée sur la nécessité d'une forte adhésion aux visites d'administration programmées pour permettre notamment une détection précoce d'une séroconversion qui impose l'arrêt immédiat du traitement et une consultation médicale spécialisée.

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 grossesse²⁹, 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 l'usage de cabotégravir injectable à libération prolongée chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription de cette prophylaxie pré-exposition 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 et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du cabotégravir (Cf. RCP rubrique 4.6 fertilité, grossesse et allaitement).

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.

→ Autres demandes

La Commission souligne la nécessité de déployer les modalités logistiques d'organisation et d'accessibilité de la PrEP injectable par cabotégravir afin de permettre l'observance et la réalisation suivant le calendrier fixé, ainsi que la vérification de la négativité de la sérologie et de la virémie avant chaque injection.

²⁹ ANSM. Anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants nés de mères traitées par le dolutégravir pendant la grossesse. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/anomalies-de-fermeture-du-tube-neural-chez-les-enfants-nes-de-meres-traitees-par-le-dolutegravir-pendant-la-grossesse> [Consulté le 14/06/2024].