

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

cabotégravir

VOCABRIA 30 mg et 600
mg,comprimé pelliculé et suspension injectable à libération
prolongée

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 8 octobre 2025

→ VIH

→ Adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg)

→ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication dans le traitement de l'infection par le VIH-1, en association à la rilpivirine, uniquement chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Lorsqu'une stratégie de *switch* (stratégie d'optimisation thérapeutique) est envisagée chez les adolescents virologiquement contrôlés, considérant que les résultats des analyses pharmacocinétiques rapportent que l'exposition de la bithérapie VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) est comparable à celle observée chez les adultes, la Commission estime que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégravir) en association à REKAMBYS (rilpivirine) est une option thérapeutique pour le traitement des patients âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois et ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).

Cette bithérapie injectable dont la visée est la simplification thérapeutique pourrait permettre de s'affranchir d'une prise orale quotidienne, de répondre à un besoin

médical chez les patients dans l'incapacité à recevoir un traitement par voie orale tels que ceux ayant des troubles de la déglutition, ainsi qu'en cas d'observance difficile au traitement journalier si leur profil de résistances cumulées le permet. La période de l'adolescence est particulièrement à risque d'inobservance. De plus, cette option thérapeutique pourrait avoir un intérêt pour les adolescents chez qui il y a une altération de la qualité de vie du fait d'une charge psychologique et émotionnelle. Néanmoins, ces avantages doivent être mis en regard des contraintes liées à son administration par voie IM, qui pourraient en pratique représenter un frein pour certains patients et dont l'impact sur le maintien d'une bonne observance au long cours est à ce jour source d'incertitudes : désagréments liés aux 2 injections IM lors de chaque administration (réactions au site d'injection très fréquentes au cours des études cliniques), nécessité de l'intervention d'un professionnel de santé pour la réalisation des injections, et venue à l'hôpital tous les mois ou tous les 2 mois contre tous les 6 à 12 mois actuellement si un circuit ville-hôpital ne peut être mis en place.

De plus, il est conseillé avant l'initiation des injections, de prendre cabotégavir et rilpivirine sous forme de comprimés par voie orale pendant au moins 28 jours afin d'évaluer la tolérance au cabotégavir et à la rilpivirine.

En cohérence avec la place dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte, en l'état actuel des données montrant une fréquence d'échecs virologiques et de résistances plus élevée avec le schéma d'administration bimestrielle par rapport à une administration mensuelle, en particulier en cas de résistance à la rilpivirine, la Commission recommande d'éliminer tout risque de persistance de mutation archivée conférant une résistance, au besoin par un test génotypique sur ADN proviral avant l'instauration du traitement. La décision d'introduire cette bithérapie injectable à libération prolongée doit être prise par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH. Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance basse notamment par rapport à la rilpivirine, mais également de la très longue demi-vie des deux produits qui est source de préoccupation particulière. En effet, les concentrations plasmatiques de cabotégavir et de rilpivirine à libération prolongée diminuent lentement jusqu'à environ un an, pouvant conduire à des concentrations sériques infra-thérapeutiques et par conséquent à l'apparition de mutations en cas de doses manquées ou d'arrêt des injections. Aussi, le risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance aux deux classes des médicaments de l'association (INI et INNTI) en cas d'interruption du traitement sans régime suppressif immédiat ne peut être écarté. Des mises en gardes particulières ont été intégrées dans le RCP concernant la nécessité d'une sélection adéquate des patients et sur le risque de résistance en cas de retard dans l'introduction d'un traitement totalement suppressif après l'arrêt du traitement.

L'information des patients sur l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et de réduire le risque potentiel de développement de résistance est donc primordiale.

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

Service médical rendu (SMR)

- **IMPORTANT** uniquement chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus, et pesant au moins 35 kg) virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) ;
- **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – des données précédemment évaluées lors de la primo-inscription et de la réévaluation (avis CT du 21 avril 2021 et du 1^{er} février 2023) ayant démontré la non-infériorité du passage d'une trithérapie conventionnelle (trithérapie orale) à la bithérapie injectable mensuelle à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez des patients adultes virologiquement contrôlés et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes d'échecs virologiques et de réponse immunovirologique à 48 semaines ; – des nouvelles données de pharmacocinétiques (étude clinique MOCHA) ayant mis en évidence : • une exposition équivalente au traitement entre les adolescents et les adultes permettant d'extrapoler les données d'efficacité des adultes aux adolescents, en cohérence avec les recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH, • une longue demi-vie des produits permettant un espacement des prises, • un profil de tolérance relativement favorable, bien que marqué par une fréquence élevée de réactions au site d'injection ; – de la barrière génétique relativement faible notamment par rapport à la rilpivirine avec un risque d'émergence de résistances (>50%) aux médicaments de l'association en cas d'échec virologique et de résistance croisée aux 2 classes thérapeutiques (INI et INNTI) ; – de l'absence d'impact démontré de cette stratégie d'allègement en termes d'amélioration de la morbi-mortalité, de la qualité de vie et de l'observance par rapport à la poursuite d'une trithérapie ou bithérapie orales conventionnelles ; – de l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'intérêt de cette bithérapie chez les patients ayant des difficultés d'observance qui en théorie pourrait bénéficier de cette stratégie ; la Commission considère que VOCABRIA (cabotégravir) 30 mg, comprimé, et VOCABRIA (cabotégravir) 600 mg, suspension injectable, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents (âgés de 12 ans et plus, et pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) par rapport aux alternatives disponibles (trithérapies et bithérapies par voie orale, cf. section 2.2).
Population cible	La population cible de VOCABRIA (cabotégravir) en association à REKAMBYS (rilpivirine) ne devrait pas excéder 1000 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission préconise la restriction de la prescription de VOCABRIA (cabotégravir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge pédiatrique du VIH. Au regard des RCP VOCABRIA (cabotégravir) et de REKAMBYS (rilpivirine), VOCABRIA et REKAMBYS injectable ne sont pas recommandés pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. A ce jour, dans les PGR (version 4.3) VOCABRIA (cabotégravir) et PGR (version 5.2) REKAMBYS (rilpivirine), il est mentionné que les informations concernant l'utilisation du cabotégravir et de la rilpivirine pendant la grossesse sont manquantes. Les prescripteurs doivent être informés des

similitudes sur le profil de tolérance entre le dolutégravir et le cabotégravir en raison de leur analogie structurale. Ainsi, la Commission recommande que les femmes en âge de procréer soient averties du risque potentiel de malformation du tube neural avec le dolutégravir (appartenant à la classe des inhibiteurs de l'intégrase) et de la nécessité de suivre une contraception efficace.

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 – Octobre 2025

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	13
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	13
2.2 Prise en charge actuelle	14
2.3 Couverture du besoin médical	23
3. Synthèse des données	23
3.1 Données disponibles	23
3.1.1 Rappel des données disponibles lors des évaluations précédentes par la Commission	23
3.1.2 Données disponibles dans le cadre de la présente évaluation	24
3.2 Synthèse des données d'efficacité	25
3.2.1 Etude clinique MOCHA	25
3.2.2 Etudes HPTN- 83-01 et 084-01	29
3.3 Profil de tolérance	29
3.3.1 Données issues des études cliniques	29
3.3.2 Données issues du RCP	31
3.3.3 Données issues du PGR et des PSUR	34
3.4 Synthèse des données d'utilisation	35
3.5 Modification du parcours de soins	35
3.6 Programme d'études	36
4. Discussion	37
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	38
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	38
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	39
5.3 Service Médical Rendu	40
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	41
5.5 Population cible	42
5.6 Demande de données	42
5.7 Autres recommandations de la Commission	42
6. Annexes	45
6.1 Résultats de pharmacocinétique de l'étude clinique MOCHA	45
6.2 Données d'efficacité des précédentes évaluations	53
6.3 Données de tolérance de l'étude clinique MOCHA	58

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Il s'agit d'une demande d'extension pédiatrique de l'association libre VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine) pour la population pédiatrique chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg). En effet, l'indication de l'association libre de bithérapie VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine) a déjà été précédemment évaluée chez l'adulte par la Commission de la Transparence en date du 21 avril 2021.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : – VOCABRIA comprimé pelliculé (en association avec REKAMBYS) « Les comprimés de VOCABRIA, en association avec les comprimés de rilpivirine, sont indiqués dans le traitement de courte durée de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) pour : – le traitement d'instauration par voie orale afin d'évaluer la tolérance de VOCABRIA et de la rilpivirine avant l'administration de cabotégravir injectable à action prolongée et de la rilpivirine injectable à action prolongée. – le traitement par voie orale chez les adultes et les adolescents en cas d'omission de l'administration prévue de cabotégravir injectable et de la rilpivirine injectable. » – VOCABRIA suspension injectable à libération prolongée (en association avec REKAMBYS) « VOCABRIA injectable, en association avec la rilpivirine injectable, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg), virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP). » Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : – VOCABRIA 30 mg, comprimé pelliculé (en association avec REKAMBYS) « Les comprimés de VOCABRIA, en association avec les comprimés de rilpivirine, sont indiqués dans le traitement de courte durée de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents

	de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) pour : – le traitement d'instauration par voie orale afin d'évaluer la tolérance de VOCABRIA et de la rilpivirine avant l'administration de cabotégravir injectable à action prolongée et de la rilpivirine injectable à action prolongée. – le traitement par voie orale chez les adultes et les adolescents en cas d'omission de l'administration prévue de cabotégravir injectable et de la rilpivirine injectable ». – VOCABRIA (cabotégravir) 600 mg, suspension injectable à libération prolongée (en association avec REKAMBYS) « VOCABRIA injectable, en association avec la rilpivirine injectable, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg), virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	cabotégravir (J05AJ04) VOCABRIA 30 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 198 9 8) VOCABRIA 600 mg, suspension injectable à libération prolongée – 1 flacon en verre brun de 3 mL + 1 seringue + 1 adaptateur pour flacon + 1 aiguille (CIP : 34009 302 199 0 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ViiV Healthcare
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	VOCABRIA suspension injectable à libération prolongée et VOCABRIA comprimés pelliculés Date initiale (procédure d'octroi) : 17/12/2020 (procédure centralisée) Date de l'ensemble des rectificatifs et teneur : – Décision de la Commission Européenne du 10/01/2023 : EMEA/H/C/PSUSA/00010900/202203 – rubrique 4.8 impactée dans le RCP (+ notice). Objet de la variation : Suite à la recommandation adoptée par le PRAC le 27/10/2022 relative au PBRER cabotégravir couvrant la période du 18/09/2021 au 17/03/2022 et aux conclusions scientifiques du CHMP, mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP afin de remplacer « Hypersensibilité de type I » par « Hypersensibilité » avec la même fréquence. Date de dépôt : 26/05/2022 (soumission du PBRER) Date opinion du CHMP : 10/11/2022 – EMEA/H/C/004976/II/0019 (décision de la Commission Européenne du 12/12/2024) - rubrique 4.2 impactée dans le RCP (+ notice). Objet de la variation : Mise à jour des instructions d'utilisation de Vocabria suspension injectable à libération prolongée, afin d'éviter les fuites. Date de dépôt : 31/10/2023 Date opinion du CHMP : 08/02/2024

	– Décision de la Commission Européenne du 12/12/2024 : EMA/H/C/PSUSA/00010900/202403 – rubriques 4.4 et 4.8 impactées dans le RCP (+ notice) Objet de la variation : Suite à la recommandation adoptée par le PRAC le 03/10/2024 relative au PBRER cabotégravir couvrant la période du 18/03/2023 au 17/03/2024 et aux conclusions scientifiques du CHMP : - mise à jour des rubriques 4.4 et 4.8 du RCP afin d'ajouter les réactions indésirables cutanées sévères : « Syndrome de Stevens-Johnson », « nécrolyse épidermique toxique » avec une fréquence « très rare » et une mise en garde /précaution concernant les réactions indésirables cutanées sévères. - mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP (VOCABRIA injectable uniquement) afin d'ajouter l'effet indésirable relatif aux troubles de la marche avec une fréquence rare. Date de dépôt : 24/05/2024 (soumission du PBRER) Date opinion du CHMP : 17/10/2024 – Décision de Blue Box du 06/11/2024 modifiant les conditions de prescription et de délivrance afin de supprimer l'obligation d'administrer la deuxième et la troisième injection de VOCABRIA en milieu hospitalier. – Décision de la Commission Européenne du 13/01/2025 : EMA/H/C/004976/II/0022 - rubriques 4.1, 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2 impactées dans le RCP (+ notice). Objet de la variation : Extension d'indication chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg), sur la base de résultats intermédiaires de l'étude 208580 (MOCHA). Mise à jour du PGR version 4.3. Date de dépôt : 24/05/2024 Date opinion du CHMP : 12/12/2024 – EMA/H/C/004976/IB/0025 – rubrique 6.3 impactée dans le RCP. Objet de la variation : Extension de la durée de conservation de Vocabria 30 mg, comprimés pelliculés, de 3 ans à 5 ans. Date de dépôt : 18/12/2024 Date opinion du CHMP : 22/01/2025 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • VOCABRIA 600 mg, suspension injectable à libération prolongée - Liste I - Médicament à prescription hospitalière (PH) - Médicament nécessitant une première administration en milieu hospitalier • VOCABRIA 30 mg, comprimé pelliculé - Liste I - Médicament à prescription hospitalière (PH) – Statut particulier • ATU nominative (date de début : 19/06/2017 et date de fin : 30/06/2021)
Posologie dans l'indication évaluée	VOCABRIA injectable est indiqué dans le traitement du VIH-1 en association avec la rilpivirine injectable ; par conséquent, l'information produit de la rilpivirine injectable doit être consultée afin de connaître les recommandations posologiques. – Avant d'initier VOCABRIA injectable, les professionnels de santé doivent soigneusement sélectionner les patients qui acceptent le schéma d'injection requis et informer les patients de l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle

virologique et réduire le risque de rebond virologique et de développement potentiel de résistance associée à l'oubli de doses.

- Après l'arrêt des injections de VOCABRIA et rilpivirine, il est essentiel d'instaurer un autre traitement antirétroviral pleinement actif au plus tard un mois après la dernière injection de VOCABRIA lorsqu'il est administré une fois par mois et au plus tard deux mois après la dernière injection de VOCABRIA lorsqu'il est administré tous les 2 mois (voir rubrique 4.4).

Le médecin et le patient peuvent décider d'utiliser les comprimés de cabotégravir pour une instauration par voie orale avant l'initiation des injections de VOCABRIA afin d'évaluer la tolérance au cabotégravir (voir Tableau 1 du RCP) ou peuvent initier directement les injections de VOCABRIA (voir les recommandations posologiques mensuelles dans le Tableau 2 et tous les 2 mois dans le Tableau 3 du RCP).

Adultes et adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg)

Instauration par voie orale

Lorsqu'ils sont utilisés pour l'instauration par voie orale, le cabotégravir et la rilpivirine doivent être pris ensemble par voie orale pendant environ un mois (au moins 28 jours) afin d'évaluer la tolérance au cabotégravir et à la rilpivirine (voir rubrique 4.4). Un comprimé de cabotégravir 30 mg doit être pris avec un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour. En cas d'administration avec la rilpivirine, le comprimé de cabotégravir doit être pris avec un repas (voir les informations posologiques des comprimés de cabotégravir).

Schéma posologique pour l'instauration par voie orale

Médicament	Pendant un mois (au moins 28 jours), suivi de l'injection d'initiation
Cabotégravir	30 mg une fois par jour
Rilpivirine	25 mg une fois par jour

Administration mensuelle

Injection d'initiation (600 mg correspondant à la dose de 3 mL)

La dose initiale recommandée de VOCABRIA injectable est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg qui doit être réalisée le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou du traitement d'instauration par voie orale. Les injections de VOCABRIA et de rilpivirine doivent être administrées en deux sites d'injection distincts du muscle fessier lors de la même visite.

Injection d'entretien (400 mg correspondant à la dose de 2 mL)

Après l'injection d'initiation, la dose de chaque injection d'entretien de VOCABRIA est d'une injection intramusculaire unique de 400 mg une fois par mois. Les injections de VOCABRIA et de rilpivirine doivent être administrées en deux sites d'injection distincts du muscle fessier lors de la même visite. Les patients peuvent recevoir des injections jusqu'à 7 jours avant ou après la date prévue de l'injection mensuelle de 400 mg.

Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire mensuelle

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

Administration tous les 2 mois**Injections d'initiation à 1 mois d'intervalle (600 mg)**

Le dernier jour du traitement antirétroviral en cours ou du traitement d'instauration orale, la dose initiale recommandée de VOCABRIA injectable est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg.

Un mois plus tard, une deuxième injection intramusculaire de VOCABRIA 600 mg doit être administrée. Les patients peuvent recevoir la deuxième injection d'initiation de 600 mg jusqu'à 7 jours avant ou après la date d'injection prévue.

Les injections de VOCABRIA et de rilpivirine doivent être administrées en deux sites d'injection distincts du muscle fessier lors de la même visite.

Injections d'entretien à 2 mois d'intervalle (600 mg)

Après les injections d'initiation, la dose de VOCABRIA recommandée pour l'injection d'entretien est d'une injection intramusculaire unique de 600 mg administrée tous les 2 mois. Les injections de VOCABRIA et de rilpivirine doivent être administrées en deux sites d'injection distincts du muscle fessier lors de la même visite. Les patients peuvent recevoir des injections jusqu'à 7 jours avant ou après la date prévue de l'injection de 600 mg tous les 2 mois.

Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire une fois tous les 2 mois

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

Recommandations posologiques lors du passage des injections mensuelles aux injections tous les 2 mois

Les patients passant d'un schéma d'entretien avec des injections mensuelles à un schéma d'entretien avec des injections tous les 2 mois doivent recevoir une injection intramusculaire unique de 600 mg de cabotégravir un mois après la dernière injection d'entretien de 400 mg, puis ensuite 600 mg tous les 2 mois.

Recommandations posologiques lors du passage des injections tous les 2 mois aux injections mensuelles

Les patients passant d'un schéma d'entretien avec des injections tous les 2 mois à un schéma d'entretien avec des injections mensuelles doivent recevoir une injection intramusculaire unique de 400 mg de cabotégravir 2 mois après la dernière injection d'entretien de 600 mg, puis ensuite 400 mg tous les mois.

	Pour plus de précisions, se référer au RCP.																							
Classe phar-maco-thé-ra-peutique	Il s'agit d'un inhibiteur de l'intégrase (INI).																							
Mécanisme d'action	VOCABRIA (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 interna-tional	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier. ➔ AMM aux Etats-Unis Le cabotégravir a été approuvé par la FDA le 29 mars 2022, sous forme orale (VOCABRIA) et en suspension injectable en association à la rilpivirine (CABENUVA), dans le traitement du VIH-1 chez les adolescents virologiquement contrôlés, âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg. – VOCABRIA (cabotégravir) 30 mg, comprimé « Treatment of HIV-1 Infection : VOCABRIA is indicated in combination with EDURANT (rilpivirine) tablets for short-term treatment of HIV-1 infection in adults and adolescents 12 years of age and older and weighing at least 35 kg who are virologically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and with no known or suspected resistance to either cabo-tegravir or rilpi-virine, for use as : • oral lead-in to assess the tolerability of cabotegravir prior to administration of cabotegravir ex-tended-release injectable suspension, a component of CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension; rilpivirine extended-release injectable suspension). • oral therapy for patients who will miss planned injection dosing with CABENUVA.” – CABENUVA (cabotégravir et rilpivirine), suspension injectable à libération pro-longée « CABENUVA is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and adolescents 12 years of age and older and weighing at least 35 kg to replace the current an-tiretroviral regimen in those who are viro-logically suppressed (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and with no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine. » ➔ AMM en Europe Tableau 1 : prise en charge au niveau européen <table><tr><th rowspan="2">Pays</th><th colspan="2">Prise en charge</th></tr><tr><th>Oui/Non/En cours Si non, pourquoi</th><th>Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte</th></tr><tr><td>Royaume-Uni</td><td>Non, soumission à venir</td><td>AMM</td></tr><tr><td>Allemagne</td><td>Non, soumission à venir</td><td>AMM</td></tr><tr><td>Pays-Bas</td><td>Non, soumission à venir</td><td>AMM</td></tr><tr><td>Belgique</td><td>En cours, soumis</td><td>AMM</td></tr><tr><td>Espagne</td><td>Non, soumission à venir</td><td>AMM</td></tr><tr><td>Italie</td><td>Non, soumission à venir</td><td>AMM</td></tr></table>	Pays	Prise en charge		Oui/Non/En cours Si non, pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte	Royaume-Uni	Non, soumission à venir	AMM	Allemagne	Non, soumission à venir	AMM	Pays-Bas	Non, soumission à venir	AMM	Belgique	En cours, soumis	AMM	Espagne	Non, soumission à venir	AMM	Italie	Non, soumission à venir	AMM
Pays	Prise en charge																							
	Oui/Non/En cours Si non, pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte																						
Royaume-Uni	Non, soumission à venir	AMM																						
Allemagne	Non, soumission à venir	AMM																						
Pays-Bas	Non, soumission à venir	AMM																						
Belgique	En cours, soumis	AMM																						
Espagne	Non, soumission à venir	AMM																						
Italie	Non, soumission à venir	AMM																						
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué VOCABRIA (cabotégravir) 30 mg comprimé et 600 mg sus-pension injectable en association avec REKAMBYS (rilpivirine) 900 mg suspen-sion injectable chez les adultes virologiquement contrôlé (Avis de la Commission																							

de la Transparence du 01 février 2023¹ et du 21 avril 2021²) dans la population adulte.

Réévaluation en date du 1 février 2023

La CT a réévalué la spécialité dans l'indication : « traitement de l'infection par le VIH-1, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) ». La CT lui a octroyé :

- Un SMR important uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) ;
- Un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.

La Commission a considéré que les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que la bithérapie injectable en association libre cabotégavir + rilpivirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés, par rapport aux alternatives disponibles (trithérapies et bithérapies par voie orales).

Inscription en date du 21 avril 2021

La CT a réévalué la spécialité dans l'indication : « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) ». La CT lui a octroyé :

- un SMR important uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) ;
- un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.

La Commission a considéré que la bithérapie injectable en association libre cabotégavir + rilpivirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés, par rapport aux alternatives disponibles (trithérapies et bithérapies par voie orale).

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 24 septembre 2025
 - Date d'adoption : 8 octobre 2025
- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

¹ Haute Autorité de Santé [Internet]. [Cité 25 sept 2024]. VOCABRIA (cabotégavir) - VIH. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3412898/fr/vocabria-cabotegavir-vih

² Haute Autorité de Santé VOCABRIA/REKAMBYS [Internet]. [Cité 25 sept 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18978_Planning%20CT%20fin%202020-2021.pdf

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie³

L'évolution spontanée (en l'absence de traitement) de l'infection VIH peut être divisée en trois phases :

1. La phase aiguë ou primo-infection.
2. La phase chronique asymptomatique.
3. La phase symptomatique.

Durant ces trois phases, le VIH se réplique activement entraînant progressivement une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 (seuil critique d'immunodépression : ≤ 200 cellules/mm³).

Le stade SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) est défini par l'ensemble des pathologies opportunistes majeures (infections et tumeurs) liées à l'immunodépression induite par le VIH. Ces pathologies sont d'autant plus fréquentes que le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200 cellules/mm³ :

- Pour un taux de CD4 allant de 500 à 200 cellules/mm³ : candidose orale, tuberculose, maladie de Kaposi, lymphome...
- Pour un taux de CD4 allant de 200 à 100 cellules/mm³ : les affections suscitées + candidose œsophagienne, pneumocystose, toxoplasmose cérébrale.
- Pour un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³ : toutes les affections sus-citées + infection à cytomégalovirus (CMV), cryptococcose neuroméningée, infection à mycobactéries atypiques, leucoencéphalopathie multifocale progressive à JC virus (LEMP)...

Épidémiologie

Les infections par le VIH restent un enjeu de santé publique en France. À partir de 3 877 découvertes de séropositivité en 2023, déclarées au 30 juin 2024 (nombre brut), le nombre total de personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2023 a été estimé à 5 473 (IC95% : 5 343 ; 5 603). En 2023, 43% des infections à VIH ont été découvertes à un stade tardif de l'infection (27% au stade avancé et 16% à un stade tardif non avancé). La proportion de diagnostics au stade avancé diminue depuis 2020. L'incidence du VIH en France (nombre de contaminations sur le territoire national) a été estimée à environ 3 600 en 2023, soit un taux d'incidence national de 5,3 pour 100 000 habitants. L'incidence annuelle a diminué entre 2012 et 2021 et se stabilise depuis⁴.

En France, environ 1 000 enfants et adolescents sont infectés par le VIH⁵. La proportion d'adolescents parmi les personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter^{6,7}. Cette population comprend, d'une part, un nombre croissant d'adolescents infectés par voie sexuelle et, d'autre part, des enfants infectés par transmission mère-enfant qui avancent en âge². D'après les données d'épidémiologie publiées par Santé Publique France en 2023⁸, les personnes âgées de moins de 25 ans ayant découvert leur séropositivité en 2023 représentaient 17% des diagnostiqués versus 15% en 2021. Actuellement, la grande

³ Pilly – Infection à VIH, édition 2023.

⁴ Bulletin. Surveillance du VIH et des IST bactériennes en France en 2023. Édition nationale. Saint-Maurice : Santé publique France, 35 p., 11 octobre 2024 [consulté le 25/06/2025].

⁵ Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018.

⁶ Li X, Zhang N, Ma L, Wang Q, Liang Y, Liu X, et al. Prevalence trends of anemia impairment in adolescents and young adults with HIV/AIDS. BMC Public Health. 13 mai 2024;24(1):1301.

⁷ Disclosure of HIV status and adherence to antiretroviral treatment in children and adolescents from Lomé and Abidjan [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/45/13/full/>

⁸ Bulletin. Surveillance du VIH et des IST bactériennes en France en 2023. Édition nationale. Saint-Maurice : Santé publique France, 35 p., 11 octobre 2024.

majorité des cas incidents d'infections pédiatriques relève d'une transmission sexuelle, aussi bien chez les jeunes nés en France et chez ceux nés à l'étranger. En effet, 471 des 848 cas pédiatriques notifiés à Santé publique France entre 2010 et 2020 avaient entre 15 et 18 ans et étaient très majoritairement infectés par voie sexuelle. Parallèlement, le nombre des transmissions périnatales est devenu très faible grâce à l'efficacité des stratégies de prévention avec 200 nouveaux diagnostics d'infection entre 2010 et 2020 enregistrés par Santé Publique France, dont 55 chez des enfants nés en France⁹.

Complications cliniques et retentissement sur la qualité de vie

Des complications importantes en termes de morbidité et de mortalité du VIH chez les adolescents peuvent survenir, de plus, l'infection par le VIH est un fardeau important sur leur qualité de vie. En plus des impacts de la qualité de vie sur l'observance du traitement antirétroviral, les adolescents sont confrontés à des problèmes d'observance aux antirétroviraux, spécifiquement lié à leur âge.

2.2 Prise en charge actuelle

Recommandations françaises « Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH » de 2024¹¹

Chez les enfants et adolescents, les objectifs généraux de prise en charge sont les mêmes que chez l'adulte, mais avec des particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux (ARV), dont le choix est limité chez l'enfant par manque de galéniques adaptées. Comme chez l'adulte, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure chez l'enfant VVIH et traité. Toutefois, des questions sur l'efficacité et la tolérance à long terme des traitements se posent dans cette population.

Dans la population pédiatrique, la complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances, la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire, notamment psychosociale adaptée et le faible nombre d'enfants VVIH en France, imposent que le suivi thérapeutique soit effectué dans un centre spécialisé. La transition de prise en charge des adolescents VVIH en service d'adultes nécessite une collaboration étroite entre les structures pédiatriques et adultes.

Le choix du traitement ARV initial doit être fonction de l'âge du patient prenant en compte les formes galéniques disponibles, de l'efficacité attendue, des effets indésirables potentiels et des résultats du génotype de résistance.

En cas de transmission verticale et de nécessité de débiter le traitement en urgence chez l'enfant, le choix du traitement initial peut être guidé par les résultats du/des génotypes de résistance du virus maternel en attendant de disposer du génotype de l'enfant.

Il est recommandé de débiter le traitement avec une trithérapie ARV comportant deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un troisième agent : un inhibiteur de l'intégrase de préférence (INI), un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) boosté.

La période de l'adolescence est à risque d'inobservance. Il est donc recommandé de privilégier des stratégies comportant un 3e agent pour lequel le VIH a une barrière génétique élevée, avec prise unique journalière, tel qu'un INI de 2e génération, avec pour alternative éventuelle un IP/r, en évitant si possible les molécules pour lesquelles le VIH a une barrière génétique faible telles que les INNTI.

⁹ Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH. 2024 ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/reco494_recommandations_vih_enfants_ados_cd_20240530_4_juin_2024.pdf

Tableau 2 : Traitement antirétroviral recommandé chez l'enfant ou l'adolescent VVIH-1 en 1^{re} intention et alternatives en fonction de l'âge

Age		< 4 semaines	1 mois – 2 ans	2 – 12 ans	≥ 12 ans
Traitement de 1^{ère} intention	Association d'INTI	ZDV + 3TC	ABC* + 3TC	ABC* + 3TC TAF + FTC	ABC* + 3TC TDF ou TAF + 3TC ou FTC
	3 ^{ème} agent	RAL ≥ 2 kg	DTG	DTG BIC	DTG BIC
Alternatives	Association d'INTI	ZDV + 3TC (ou FTC) ABC + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine)			
	3 ^{ème} agent	LPV/r si > 42 SA et > 14 jours NVP** avant 14 jours ou si traitement d'un nouveau-né prématuré		ATV/r DRV/r (≥3 ans) LPV/r RAL	ATV/r DOR DRV/r EVG/c RAL RPV EFV

* En l'absence d'HLA B*5701 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC)

** Eviter d'introduire simultanément NVP et ABC

Source : Recommandations HAS « Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH ». 2024, p. 12

Dans les situations de succès virologique prolongé, le traitement doit être évalué régulièrement pour éventuellement proposer une simplification, une optimisation voire un allègement thérapeutique, afin de faciliter l'administration du traitement et de diminuer les effets secondaires et/ou interactions médicamenteuses potentiels.

Chez l'enfant, les différentes études permettent de proposer en cas de situation immuno-virologique contrôlée de :

- Passer l'ABC (abacavir) et la 3TC (lamivudine) en une prise par jour à partir de l'âge de 3 mois sous réserve, pour les enfants prenant ces molécules sous forme de solution buvable, que la quantité de solution à boire lors de la prise unique quotidienne soit jugée acceptable par l'enfant ;
- Diminuer le nombre de comprimés (en cas de comprimés pelliculés) en utilisant des formes combinées notamment en 1 comprimé/jour si l'âge, le poids de l'enfant et la taille du comprimé le permettent ;
- Le traitement doit être modifié en cas de mauvaise tolérance.

Chez l'adulte en situation de succès immuno-virologique, un allègement sous forme de bithérapie, notamment DTG/3TC ou DTG/RPV, peut être proposé sous certaines conditions, notamment en l'absence d'infection chronique par le VHB (cf. chapitre : « Adaptation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique chez l'adulte vivant avec le VIH ». Ces bithérapies DTG/3TC ou DTG/RPV n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez l'enfant et l'adolescent mais peuvent être envisagées chez les adolescents dans les mêmes conditions que chez les adultes, mais nécessitent le maintien d'une bonne observance, qui ne doit jamais chez l'adolescent être tenue pour acquise et justifie un suivi virologique régulier.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

Dans le cadre de cette extension d'indication pédiatrique, les CCP de la bithérapie injectable VOCABRIA (cabotégavir) + REKAMBYS (rilpivirine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg), virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- Les trithérapies actuellement recommandées (en 1^{ère} intention et alternatives) dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adolescent de 12 à 18 ans pesant au moins 35 kg virologiquement contrôlé, constituées de l'association de :
 - deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques (INTI) suivants :
 - Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) ;
 - Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) + Emtricitabine (FTC) ;
 - Ténofovir alafénamide (TAF) + Emtricitabine (FTC) ;
 - Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) + Lamivudine (3TC) ;
 - Ténofovir alafénamide (TAF) + Lamivudine (3TC) ;
 - ainsi que d'un 3^e agent, parmi les options thérapeutiques suivantes :
 - Soit un inhibiteur d'intégrase (INI) : Dolutégravir (DTG) ou Bictégravir (BIC) ainsi que elvitégravir (EVG) ou raltégravir (RAL) ;
 - Soit un inhibiteur de protéase (IP) boosté par le ritonavir : l'atazanavir (ATV/r) et le darunavir (DRV/r) ;
 - Soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) : la doravirine (DOR) ; et la rilpivirine (RPV) ;
- Les bithérapies actuellement recommandées chez les patients naïfs et/ou virologiquement contrôlés :
 - Association à doses fixes 1 INI + 1 INTI (dolutégravir + lamivudine) DOVATO ;
 - Association à doses fixes 1 INI + 1 INNTI : (dolutégravir/rilpivirine) JULUCA : bien que cette bithérapie dispose d'une AMM uniquement dans la population adulte, les recommandations sur la « Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH » le 30 mai 2024⁹ précisent que la bithérapie DTG/RPV n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez l'enfant et l'adolescent mais peut être envisagée chez les adolescents dans les mêmes conditions que chez les adultes, mais nécessitent le maintien d'une bonne observance, qui ne doit jamais chez l'adolescent être tenue pour acquise et justifie un suivi virologique régulier.

Il est à noter que JULUCA n'a pas l'objet d'une évaluation par la CT chez la population adolescente.

A noter que les spécialités suivantes ont une AMM dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez les adolescents mais ont obtenu un SMR insuffisant lors de leur évaluation par la Commission de la Transparence (CT) :

- la trithérapie STRIBILD (cobicistat, fumarate de ténofovir disoproxil, elvitégravir, emtricitabine), commercialisée par le laboratoire Gilead Sciences et indiquée chez l'enfant et l'adolescent âgés de 12 à moins de 18 ans (avis de la CT du 25 juillet 2018) ;
- la spécialité SYMTUZA (darunavir/cobicistat/ emtricitabine/TAF), commercialisé par Janssen et indiquée chez les adultes et les adolescents (> 12 ans, > 40 kg) (avis de la CT du 11 juillet 2018).

Tableau 3 : Médicaments actuellement recommandés en première ligne chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus et pesant plus de 35 kg, virologiquement contrôlés

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul ou en association avec 2 INTI						
EDURANT (rilpivirine) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par VIH-1 chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1.	Date du RI : 06/12/2017	Important (sans un ISP)	Sans objet	Oui
			Date de l'ins- cription : 09/05/2012	Important (sans un ISP)	ASMR V par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale ≤ 100 000 copies/mL.	
ODEFSEY (rilpivirine + emtri- citabine + TAF) <i>Gilead Sciences</i>	Non	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1	Date de l'ins- cription : 14/12/2016	Important (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls ou en association avec 2 INTI						
TIVICAY (dolutegravir) <i>ViiV Healthcare</i>	Non	Traitement de l'infection par VIH, chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans , chez les patients naïfs et prétraités	Date de l'ins- cription : 28/05/2014	Important (sans un ISP)	<i>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir :</i> ASMR III en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique. <i>Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :</i> ASMR IV par rapport au raltégravir (ISENTRESS®) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).	Oui
ISENTRESS	Non	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection	Date du RI : 17/04/2019	Important (avec un ISP)	Sans objet.	Oui

(raltégravir) MSD France		par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)	Date de l'inscription : 02/04/2008	Important (avec un ISP)	ASMR III en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP).	
GENVOYA (elvitegravir + co-bicistat + emtricitabine + TAF) Gilead Sciences	Non	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir	Date de l'inscription : 02/03/2016	Important (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1.	Oui
TRIUMEQ (dolutégravir + abacavir + lamivudine) ViiV Healthcare	Non	Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg	Date de l'inscription : 17/12/2014	Important (sans un ISP)	ASMR V par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.	Oui
BIKTARVY (bictégravir + emtricitabine+ TAF) Gilead Sciences	Non	Traitement des enfants et des adolescents, pesant au moins 25 kg , infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.	Date de l'inscription : 10/05/2023	Important (sans un ISP)	ASMR V par rapport à dans la stratégie thérapeutique actuelle des enfants pesant au moins 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.	Oui
Inhibiteur de protéase (IP)						
PREZISTA (darunavir) Janssen-Cilag	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg	Date du RI : 19/09/2018	Important (avec un ISP)	Sans objet	Oui

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

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)		
abacavir	ZIAGEN, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et solution buvable
didanosine	VIDEX, Bristol-Myers Squibb	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
emtricitabine	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
lamivudine	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
stavudine	ZERIT, Bristol-Myers Squibb	gélule et poudre pour solution buvable
zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
ténofovir disoproxil	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	SUSTIVA, Bristol-Myers Squibb et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
étravirine	INTELENCE, Janssen-Cilag	comprimé
névirapine	VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim et génériques	comprimé et suspension buvable
Inhibiteurs de protéase (IP) + potentialisateur		
atazanavir	REYATAZ, Bristol-Myers Squibb	gélule
fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIXIVAN, MSD France	gélule
lopinavir/ritonavir	KALETRA, Abbvie	comprimé pelliculé et solution buvable
saquinavir	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
tipranavir	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
ritonavir (potentialisateur)	NORVIR, Abbvie	comprimé pelliculé et suspension buvable
Inhibiteur de fusion		
enfuvirtide	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable

Inhibiteur de CCR5

maraviroc	CELSENTRI, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
-----------	----------------------------	--------------------

Associations à doses fixes d'INTI

abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare, et génériques	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir disoproxil	TRUVADA, Gilead Sciences, et génériques	comprimé pelliculé
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé

Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI

éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	Les formes génériques d'ATRIPLA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement couvert par des alternatives thérapeutiques disponibles. Les traitements actuels sont efficaces sur la réplication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance sur le long terme restent préoccupantes. Aussi, il persiste encore un besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses améliorés.

Par ailleurs, concernant la population pédiatrique, il existe un besoin persistant de thérapies capables d'améliorer l'observance et la qualité de vie des adolescents vivant avec le VIH, en particulier pour les patients pouvant bénéficier d'une optimisation thérapeutique ou pour qui les prises orales quotidiennes représentent un obstacle.

Au regard de de ces éléments, le besoin médical dans la prise en charge des adolescents infectés par le VIH virologiquement contrôlés est partiellement couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 Rappel des données disponibles lors des évaluations précédentes par la Commission

3.1.1.1 Données d'efficacité issues des études cliniques précédemment évalués lors de la primo-inscription (avis CT du 21 avril 2021⁴)

Lors de la primo-inscription, l'examen de la spécialité VOCABRIA (cabotégravir) dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) **chez les adultes virologiquement contrôlés** (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI), en association avec le cabotégravir injectable, avait principalement reposé sur :

- deux études cliniques de phase III de méthodologie similaire (FLAIR¹⁰ et ATLAS¹¹), contrôlées, de non-infériorité, randomisées, ouvertes, multicentriques, d'une durée de 48 semaines, dont l'objectif principal était de comparer le passage à la bithérapie CAB LP + RPV LP en une administration IM mensuelle par rapport à la poursuite d'une trithérapie orale :
 - par dolutégravir + abacavir + lamivudine (DTG + ABC + 3TC), chez des patients naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion et virologiquement contrôlés après 20 semaines de traitement par cette trithérapie dans le cadre de l'étude FLAIR,
 - par 2 INTI + 1 IP ou 1 INI ou 1 INNTI, chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés par cette trithérapie à l'inclusion dans le cadre de l'étude ATLAS ;
- une étude clinique de phase III contrôlée, de non-infériorité (ATLAS-2M8), randomisée, ouverte, multicentrique, d'une durée de 48 semaines, dont l'objectif principal était de comparer deux schémas posologiques de la bithérapie CAB LP + RPV LP : une administration tous les 2 mois versus une administration mensuelle.

¹⁰ Orkin et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135.

¹¹ Swindells et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1112-1123.

Les résultats des études cliniques précédemment évalués lors de la primo-inscription relatifs à l'efficacité, à la qualité de vie, aux facteurs associés au risque d'échec virologique et aux phénomènes de résistance sont disponibles 6.2.

3.1.1.2 Données d'efficacité issues des études cliniques précédemment évalués lors de la réévaluation (avis CT du 1er février 2023³)

Lors de la réévaluation, les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande étaient :

- les résultats à 96 semaines de traitement de l'étude ATLAS-2M ;
- une analyse multivariée des données à 48 semaines issues des études de phase III (FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M), ainsi que l'actualisation des données de tolérance.

Les résultats des études cliniques précédemment évalués lors de la réévaluation relatifs à l'efficacité, à la qualité de vie, aux facteurs associés au risque d'échec virologique et aux phénomènes de résistance sont disponibles en 6.2.

3.1.2 Données disponibles dans le cadre de la présente évaluation

L'évaluation de l'extension d'indication de bithérapie injectable VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) repose sur une étude clinique réalisée chez des enfants et adolescents de 12 à 18 ans et pesant plus de 35 kg infectés par le VIH virologiquement contrôlés :

- l'étude clinique MOCHA (N° d'enregistrement : NCT03497676), une étude de phase I/II multicentrique, **non comparative**, réalisée chez les enfants et adolescents de 12 à 18 ans et pesant plus de 35 kg infectés par le VIH virologiquement contrôlés dont l'objectif principal était **d'évaluer la sécurité, l'acceptabilité, la tolérance et la pharmacocinétique** du cabotégravir oral et injectable à longue durée d'action (CAB LA) et de la rilpivirine injectable à longue durée d'action (RPV LA).

Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH^{12,13}, l'efficacité chez les enfants et les adolescents peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire. Ainsi, dans le cadre de cette demande d'extension d'indication à la population pédiatrique, les données de pharmacocinétiques sont utilisées pour extrapoler l'efficacité observée chez l'adulte à la population des adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg).

Par ailleurs, le laboratoire a réalisé des études de pharmacocinétiques chez les adolescents sains dans les études 213002 (HPTN 083-01) and 213003 (HPTN 084-01)¹⁴.

¹² European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. 28 avril 2016. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection-revision-3_en.pdf

¹³ European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 8 octobre 2018. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf

¹⁴ Clinical Pharmacology Modeling Report, Population pharmacokinetic analysis of cabotegravir in adolescents in the 208580 (MOCHA), 213002 (HPTN 083-01), and 213003 (HPTN 084-01) studies.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude clinique MOCHA

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II en cours, non comparative, multicentrique dont l'objectif était d'étudier la sécurité, l'acceptabilité, la tolérance et la pharmacocinétique de cabotégravir oral et à longue durée d'action injectable et RPV à longue durée d'action injectable chez des adolescents de 12 à 18 ans et pesant moins de 35 kg et virologiquement contrôlés sous traitement antirétroviral stable.

L'étude a été divisée en 2 cohortes dont les objectifs étaient les suivants :

- Cohorte 1 : confirmer les doses de cabotégravir oral suivies de doses à longue durée d'action injectable ainsi que les doses de rilpivirine à longue durée d'action injectable en ajout de leur traitement antirétroviral chez les adolescents vivants avec le VIH et virologiquement contrôlés. Les patients de la Cohorte 1 ont continué le traitement antirétroviral qu'ils prenaient avant leur inclusion dans l'étude ;
- Cohorte 2 : évaluer l'innocuité de cabotégravir oral et cabotégravir + rilpivirine à longue durée d'action injectable chez les adolescents vivants avec le VIH et virologiquement contrôlés. Les patients de la Cohorte 2 ont arrêté leur traitement antirétroviral qu'ils prenaient avant l'inclusion dans l'étude.

L'étude a débuté le 03 avril 2019 (1^{er} patient inclus). Les analyses intermédiaires ont eu lieu le 20 mai 2020, 10 septembre 2020 et 17 février 2022, l'analyse primaire a eu lieu le 07 juin 2023 (résultats de l'analyse complète de la Cohorte 1 et de l'analyse primaire de la Cohorte 2 à 24 semaines). La date de l'analyse des résultats de l'analyse finale de la Cohorte 2 à 48 semaines n'a pas été fournie.

L'étude clinique a été conduite dans 15 sites issus de 4 pays (Etats-Unis, Afrique du Sud, Botswana et Thaïlande) pour la cohorte 1 et dans 18 sites issus de 5 pays (Etats-Unis, Afrique du Sud, Botswana, Ouganda et Thaïlande) pour la Cohorte 2.

Le schéma de l'étude clinique MOCHA est présenté (Figure 1).

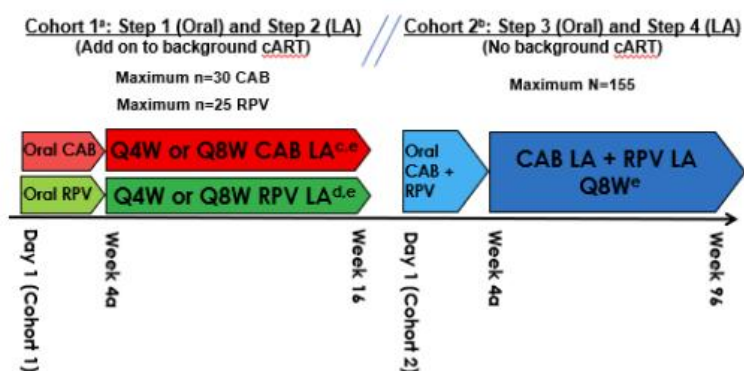


Figure 1 : Schéma de l'étude MOCHA (IMPAACT 2017)

Traitements reçus

Dans la cohorte 1, un total de 55 patients a été inclus dans l'étude et évalué dans deux sous-cohortes en fonction de leur schéma thérapeutique antirétroviral combiné (cART) avant l'étude, à savoir :

- **Cohorte 1C** recevant cabotégravir + cART (n = 30):
 - Lors de l'étape 1, cabotégravir a été administré (comprimé de 30 mg) une fois par jour, à partir de la visite d'entrée, pendant 4 à 6 semaines, avec ou sans nourriture, par voie orale.

- *Lors de l'étape 2* : deux schémas d'administration différents ont été utilisés selon la version du protocole d'étude suivi :
 - 8 patients ont reçu un schéma d'administration mensuelle (Protocole 2) de cabotégravir à longue durée d'action (injection intra-musculaire dans le moyen fessier) à la semaine 4b (600 mg), à la semaine 8 (400 mg) et à la semaine 12 (400 mg).
 - 22 patients ont reçu un schéma d'administration tous les deux mois (Protocole 3) : cabotégravir à longue durée d'action, (injection intra-musculaire dans le moyen fessier) à la semaine 4b (600 mg) et à la semaine 8 (600 mg).
- **Cohorte 1R** recevant rilpévirine + cART (n = 25) dont :
 - *Lors de l'étape 1*, rilpévirine a été administrée (comprimé de 25 mg) une fois par jour, à partir de la visite d'entrée, pendant 4 à 6 semaines, avec un repas, par voie orale.
 - *Lors de l'étape 2* : deux schémas d'administration différents ont été utilisés selon la version du protocole d'étude suivi :
 - 15 patients ont reçu un schéma d'administration mensuelle (Protocole 2); rilpévirine à longue durée d'action (RPV LA), 1 injection intra-musculaire (IM) dans le moyen fessier à la semaine 4b (900 mg), à la semaine 8 (600 mg) et à la semaine 12 (600 mg).
 - 10 patients ont reçu un schéma d'administration tous les deux mois (Protocole 3), rilpévirine à longue durée d'action, 1 injection intra-musculaire (IM) dans le moyen fessier à la semaine 4b (900 mg) et à la semaine 8 (900 mg).

5 patients de la Cohorte 1 ont interrompu l'étude prématurément, dont :

- 3 patients ayant également interrompu le traitement étudié prématurément dû à un EI de Grade 3 non grave lié au médicament (hypersensibilité) (n = 1), lié à un retrait du consentement (n=1), pour une autre raison (douleur de Grade 1 au moment de l'insertion de l'aiguille lors de la visite de la semaine 4b) (n = 1).
- 2 autres patients ont interrompu l'étude prématurément en raison d'une perte de suivi.

A noter que sur le schéma d'injection tous les deux mois, les deux premières injections doivent être réalisées à un mois d'intervalle (injections d'initiation à 1 mois d'intervalle), puis les injections d'entretien sont réalisées tous les deux mois (injections d'entretiens à 2 mois d'intervalle). Dans le cadre de la Cohorte 1, les patients ont continué le traitement antirétroviral qu'ils recevaient avant l'étude.

Dans la cohorte 2, un total de 144 patients a été inclus (dont 44 ayant précédemment participé à la Cohorte 1 et 100 nouveaux patients).

- *Lors de l'étape 3* : cabotégravir 30 mg + rilpévirine 25 mg, administrés par voie orale sous la forme de comprimés une fois par jour, pris ensemble et avec un repas, à partir de la visite d'entrée, pendant 4 à 6 semaines.
- *Lors de l'étape 4* :
 - Pour les premières et secondes injections : cabotégravir à longue durée d'action a été administré en une injection intra-musculaire (600 mg) dans le moyen fessier et rilpévirine à longue durée d'action a été administrée en une injection IM (900 mg) dans le moyen fessier à la semaine 4b et à la semaine 8.
 - Pour les administrations ultérieures : À partir de la visite de la semaine 16, cabotégravir à longue durée d'action a été administré en une injection intra-musculaire (600 mg) dans le moyen fessier et rilpévirine à longue durée d'action a été administrée en une injection IM (900 mg) dans le moyen fessier toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 96.

A moment de l'arrêt des données pour l'analyse primaire (24 semaines), parmi les 144 patients inclus, 142 (99 %) étaient toujours suivis. 141 avaient réalisé les évaluations de la 24^e semaine et 116 avaient complété celles de la 48^e semaine.

A moment de l'arrêt des données pour l'analyse finale (48 semaines), 140 (97 %) patients de la Cohorte 2 avaient effectué la visite de la semaine 48 et 128 (89 %) patients de la Cohorte 2 suivaient le traitement et l'étude.

A noter que, 3 patients de la Cohorte 2 ont interrompu l'étude prématurément, mais aucun en raison d'un évènement indésirable.

Dans le cadre de la Cohorte 2, tous les patients devaient interrompre le traitement antirétroviral qu'ils avaient reçu avant l'étude et recevoir à la fois du CAB et du RPV.

Population de l'étude

Principales caractéristiques des patients de la cohorte 1

Dans la Cohorte 1, les patients inclus avaient 15,2 ans en moyenne et 29 patients (53 %) étaient des hommes. La plupart des patients ont été recrutés aux États-Unis (n = 8, 27 %, et n = 17, 68 % des patients de la cohorte 1C et 1R respectivement) et en Afrique du Sud (n = 14, 47 %, et 12 %, n = 3) des patients de la cohorte 1C et de la Cohorte 1R, respectivement). La majorité des patients avait un taux de CD4 de base d'au moins 500 cellules/mm³ (n = 47, 86 %) ; aucun patient n'avait un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³.

Principales caractéristiques des patients de la cohorte 2

Dans la cohorte 2, les patients inclus avaient 14,9 ans en moyenne et 51 % (n = 74) étaient des femmes. La plupart des patients ont été recrutés en Afrique du Sud (30 %, n = 43) ou en Thaïlande (25 %, n = 36). La majorité des patients avaient un taux de CD4 de base d'au moins 500 cellules/mm³ (88 %, n = 126) ; 3 % (n = 4) patients avaient un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³.

Concernant les traitements antérieurs, quasiment l'ensemble des patients recrutés (99 %, n = 143) ont déclaré avoir déjà pris des traitements antirétroviraux, dont la date de fin d'administration était antérieure ou identique à la date de la première administration du médicament de l'étude. Les classes de traitements antirétroviraux antérieurs les plus fréquemment rapportées étaient les INTI (99 %, n = 142 patients), les INNTI (60 %, n = 87 patients) et les INI (58 %, n = 84 patients).

La médiane d'exposition aux traitements oraux des patients a été de 36 jours (36 ; 37). Au total, l'exposition médiane aux médicaments à l'étude pour l'ensemble de la Cohorte 2 a été de 371,5 jours (351 ; 434) pour les données à 24 semaines, et de 532,5 jours (512 ; 595) pour les données à 48 semaines.

Critères de jugement

- Le critère de jugement principal a porté sur l'évaluation de la sécurité et pharmacocinétique, à savoir :
 - **Pour la cohorte 1 :**
 - Evaluer la sécurité et pharmacocinétique de doses multiples de cabotégravir oral jusqu'à la semaine 4 ;
 - Evaluer la sécurité et pharmacocinétique de doses multiples de cabotégravir à longue durée d'action jusqu'à la semaine 16 ;
 - Evaluer la sécurité et pharmacocinétique de doses multiples de rilpivirine à longue durée d'action jusqu'à la semaine 16.
 - **Pour la cohorte 2 :** évaluer la sécurité de cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action jusqu'à la semaine 24 uniquement.
- Les critères de jugement secondaires ont porté sur l'évaluation de l'efficacité, pharmacocinétique et la sécurité, à savoir :

- **Pour la cohorte 1 :**
 - Contrôler le maintien de la suppression virale jusqu'à la semaine 16 ;
 - Évaluer la tolérance et l'acceptabilité du cabotégravir à longue durée d'action jusqu'à la semaine 16 ;
 - Évaluer la tolérance et l'acceptabilité de rilpivirine à longue durée d'action jusqu'à la semaine 16.
- **Pour la cohorte 2 – analyse à 24 semaines et 48 semaines :**
 - Évaluer la pharmacocinétique de doses répétées de cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action jusqu'à la semaine 24 et jusqu'à la semaine 48 ;
 - Évaluer l'activité antivirale du cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action à la semaine 24 et à la semaine 48 ;
 - Évaluer la sécurité du cabotégravir et rilpivirine à longue durée d'action jusqu'à la semaine 48.

Seuls les résultats de la cohorte 2 évaluant la bithérapie selon le schéma posologique sont décrits dans cet avis.

Résultats

→ Paramètres pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétiques observés ont atteint les principaux objectifs d'exposition basés sur les données adultes pour le cabotégravir (administration orale et injection à durée d'action prolongée) et la rilpivirine (injection à durée d'action prolongée).

Selon l'EPAR¹⁵, les données issues de l'étude clinique MOCHA ainsi que la modélisation et la simulation sur des données relatives aux adolescents et aux adultes (études 213002 (HPTN 083-01) et 213003 (HPTN 084-01)) ont montré que le traitement proposé peut entraîner une exposition appropriée pour l'extension d'indication chez la population pédiatrique (adolescents de plus de 35 kg et âgée de plus de 12 ans). Les analyses pharmacocinétiques qui ont été réalisées dans l'étude clinique MOCHA ont rapporté que l'exposition au traitement était équivalente entre les adolescents et les adultes. Par conséquent, les données d'efficacité et de sécurité recueillies chez les adultes peuvent être extrapolées aux adolescents âgés d'au moins 12 ans et pesant 35 kg ou plus.

Ces analyses ont également révélé qu'une modification du schéma posologique n'était pas nécessaire. En effet, les schémas posologiques utilisés dans l'étude pour les adolescents (une injection mensuelle ou une injection tous les deux mois) étaient identiques, en termes de doses et d'intervalles, à ceux utilisés chez les adultes.

Étant donné que l'exposition est comparable à celle observée chez les adultes, le cabotégravir à action prolongée peut être considéré comme efficace dans le traitement du VIH-1 chez les adolescents âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg qui présentent une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL).

→ Efficacité

Résultats sur des critères de jugement secondaires

- *Réponse virologique aux semaines 24 et 48 : ARN VIH-1 plasmatique <50 c/mL par analyse de capture instantanée (analyse snapshot) - Population traitée – Cohorte 2*

¹⁵ Vocabria | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2021 [cité 18 septembre 2025]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria>

Après 24 semaines de traitement, 97 % (n = 139) des patients de la cohorte 2 sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) d'après l'analyse « snapshot ». A la semaine 48, la proportion de patients sous contrôle virologique a été de 97 % (n = 140).

– Échec virologique confirmé (EVC) – Population traitée – Cohorte 2

Pour rappel, l'échec virologique confirmé était défini par deux résultats consécutifs du test de l'ARN VIH-1 plasmatique ≥ 200 copies/mL. A 24 et 48 semaines, aucun patient n'a eu d'échec virologique confirmé.

Les autres critères de jugement ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude clinique MOCHA dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire « *Child and Teen PedsQL* ». Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etudes HPTN- 83-01 et 084-01

Des analyses de pharmacocinétiques ont également été menées chez les adolescents sains dans les études 213002 (HPTN 083-01) and 213003 (HPTN 084-01)¹⁶. Ces dernières sont décrites dans le rapport de modélisation pharmacologique du laboratoire, mais ne rapportées dans le présent avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

➔ Rappel des principaux résultats de tolérance de l'association VOCABRIA/REKAMBYS chez les adultes

Données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 21 avril 2021)

« Le profil de tolérance de la bithérapie injectable est marqué par les réactions au site d'injection (RSI), événement indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté au cours des études cliniques : jusqu'à 84 % des patients dans les études avec une administration mensuelle et 76 % des patients avec une administration tous les 2 mois. Les autres EI les plus fréquents ont été les céphalées (jusqu'à 12 % selon l'étude) et la fièvre (jusqu'à 10 % selon l'étude). Dans les différentes études, l'incidence des EI graves a été de l'ordre de 5 % dans les différents groupes CAB LP + RPV LP, et similaire dans les groupes contrôles.

Dans la très grande majorité des cas la RSI était de type douleur à l'injection, rapportée par plus de 70 % des patients dans les études, plus rarement de nodules ou d'induration. Sur l'ensemble de ces 3 études, à 48 semaines seul un cas de RSI a été considéré comme grave. La plupart se sont résolus dans les 7 jours, mais une durée médiane supérieure à 14 jours a été rapportée plus fréquemment dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/mois que dans le groupe 1x tous les 2 mois (15 % versus 10 %). Au total, 1 % patients du groupe CAB LP + RPV LP tous les 2 mois (n = 6) et 2 % (n = 11) du groupe

¹⁶ Clinical Pharmacology Modeling Report, Population pharmacokinetic analysis of cabotegravir in adolescents in the 208580 (MOCHA), 213002 (HPTN 083-01), and 213003 (HPTN 084-01) studies.

CAB LP + RPV LP tous les mois ont arrêté le traitement à l'étude en raison de l'intolérance des injections, en notant que pour respectivement 1 et 5 patients le motif de l'arrêt rapporté était le retrait de consentement.

Il n'a pas été rapporté de cas d'hypersensibilité sous CAB LP + RPV LP dans les études ATLAS et FLAIR. Dans l'étude ATLAS-2M, un total de 5 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois et 6 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois a rapporté un EI de type hypersensibilité. Seul 1 cas a été considéré comme grave, survenu dans le groupe CAB LP + RPV LP/1 mois. Ce cas grave et un second cas non grave survenu dans le groupe CAB LP + RPV LP/2 mois ont été considérés comme possiblement liés au traitement et ont conduit à la sortie de l'étude.

Les données issues de l'étude ATLAS-2M n'ont pas mis en évidence de différence sur le profil de tolérance de la bithérapie injectable CAB + RPV selon le rythme d'administration, avec une incidence des différents EI globalement comparable dans les deux groupes.

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) du cabotégravir, qui est un nouvel inhibiteur de l'intégrase, analogue structurel du dolutégravir, mentionne comme risque important identifié l'hépatotoxicité, comme celui du dolutégravir. Sur l'ensemble du développement clinique, 6 cas de lésion hépatique médicamenteuses possiblement induite par la bithérapie CAB LP + RPV LP ont été rapportés, 1 dans l'étude ATLAS-2M et 5 au cours des études de phase I/II. Tous ces cas ont été rapportés avec la forme orale de cabotégravir à différents dosages (CAB 30 mg : 4 cas ; CAB 60 mg : 2 cas).

L'AMM est soumise à l'obligation de mettre en place 3 études observationnelles afin de mieux documenter la tolérance et le risque de résistance et de non-observance avec cette nouvelle bithérapie. »

Données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 01 février 2023)³

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

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

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

Dans l'étude ATLAS-2M, un total de 5 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/2 mois et 8 patients dans le groupe CAB LP + RPV LP x1/mois a rapporté un EI de type hypersensibilité. Seuls 2 cas ont été considérés comme graves, survenus dans le groupe CAB LP + RPV LP x1/mois. Ces cas graves et un second cas non grave survenu dans le groupe CAB LP + RPV LP 1x/2 mois étaient considérés comme possiblement liés au traitement et ont conduit à l'arrêt du traitement à l'étude.

Les données issues de l'étude ATLAS-2M n'ont pas mis en évidence de différence sur le profil de tolérance de la bithérapie injectable CAB + RPV selon le rythme d'administration, avec une incidence des différents EI globalement comparable dans les deux groupes ».

Les données issues de l'étude clinique MOCHA

Les données de tolérance sont issues des deux cohortes de l'étude clinique MOCHA.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez les adolescents et le profil de sécurité chez les adolescents correspond au profil de sécurité connu chez les adultes (cf. avis de transparence du 1^{er} février 2023³ et du 21 avril 2021⁴). L'hypersensibilité reste un problème potentiel important avec le cabotégavir à action prolongée. Il est également rapporté des réactions au site d'injection. Le nombre d'adolescents participants à cette étude est considéré toutefois comme limité pour évaluer la sécurité clinique à long terme.

Les principaux résultats de tolérance (notamment les EI les plus fréquents, les EI graves, les EI d'intérêt particulier ainsi que les décès) sont présentés en 6.3.

3.3.2 Données issues du RCP

3.3.2.1 VOCABRIA suspension injectable à libération prolongée

➔ Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études avec une administration mensuelle étaient les réactions au site d'injection (jusqu'à 84%), les céphalées (jusqu'à 12%) et la fièvre⁵ (10%).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans l'étude ATLAS-2M avec une administration tous les 2 mois étaient les réactions au site d'injection (76%), les céphalées (7%) et la fièvre⁵ (7%).

Les SCAR : SSJ et NET, ont été rapportées en association avec un traitement par cabotégavir (voir rubrique 4.4).

➔ Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour le cabotégavir ou la rilpivirine sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000).

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des effets indésirables¹

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	EI pour le traitement Vocabria + rilpivirine
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression Anxiété Rêves anormaux Insomnie
	Peu fréquent	Tentative de suicide ; Idées suicidaires (en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence Réactions vasovagales (en réponse aux injections)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées

		Vomissements Douleur abdominale ² Flatulence Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée ³
	Peu fréquent	Urticaire* Angioedème*
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection (douleur ⁴ et inconfort, nodule, induration) Fièvre ⁵
	Fréquent	Réactions au site d'injection (gonflement, érythème, prurit, ecchymose, sensation de chaleur, hématome) Fatigue Asthénie Malaise
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection (cellulite, abcès, anesthésie, hémorragie, changement de couleur)
Investigations	Fréquent	Augmentation du poids
	Peu fréquent	Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubine sanguine

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

² La douleur abdominale inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : douleur abdominale, douleur de la partie supérieure de l'abdomen.

³ L'éruption cutanée inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.

⁴ Peut rarement entraîner des troubles temporaires de la marche.

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

* Veuillez vous référer à la rubrique 4.4.

Le profil de sécurité global dans l'étude FLAIR aux Semaines 96 et 124 était comparable à celui observé à la Semaine 48, sans nouvelles données de sécurité identifiées. Dans la phase d'extension de l'étude FLAIR, il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié après initiation du traitement par Vocabria et rilpivirine, directement par injection, lié à l'absence de phase d'instauration par voie orale (voir rubrique 5.1).

→ Population pédiatrique

D'après les données issues de l'analyse à la semaine 16 (Cohorte 1C, n=30) et à la semaine 24 (Cohorte 2, n=144) de l'étude MOCHA (IMPAACT 2017), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant 35 kg ou plus) par rapport au profil de sécurité établi chez les adultes.

3.3.2.2 VOCABRIA comprimé pelliculé

→ Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans les études avec une administration mensuelle étaient les céphalées (jusqu'à 12%) et la fièvre⁴ (10%).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans l'étude ATLAS-2M avec une administration tous les 2 mois et considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement, étaient les céphalées (7%) et la fièvre⁴ (7%).

Les SCAR : SSJ et NET, ont été rapportées en association avec un traitement par cabotégavir (voir rubrique 4.4).

→ Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour le cabotégavir et la rilpivirine sont listés dans le Tableau 6 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des effets indésirables¹

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Fréquence	EI pour le traitement Vocabria + rilpivirine
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression Anxiété Rêves anormaux Insomnie
	Peu fréquent	Tentative de suicide ; Idées suicidaires (en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Somnolence
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées Vomissements Douleur abdominale ² Flatulence Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée ³
	Peu fréquent	Urticaire* Angioedème*
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
	Très fréquent	Fièvre ⁴

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue Asthénie Malaise
Investigations	Fréquent	Augmentation du poids
	Peu fréquent	Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubine sanguine

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

² La douleur abdominale inclut le groupe de terme préférentiel MedDRA suivant : douleur de la partie supérieure de l'abdomen.

³ L'éruption cutanée inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash prurigineux.

⁴ La fièvre inclut le groupe de termes préférentiels MedDRA suivants : sensation de chaud, température augmentée.

* Veuillez vous référer à la rubrique 4.4.

Le profil de sécurité global dans l'étude FLAIR aux Semaines 96 et 124 était comparable à celui observé à la Semaine 48, sans nouvelles données de sécurité identifiées. Dans la phase d'extension de l'étude FLAIR, il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié après initiation du traitement par CAB à longue durée d'action + RPV à longue durée d'action, directement par injection, lié à l'absence de phase d'instauration par voie orale (voir rubrique 5.1).

→ Population pédiatrique

D'après les données issues de l'analyse à la semaine 16 (Cohorte 1C, n=30) et à la semaine 24 (Cohorte 2, n=144) de l'étude MOCHA (IMPAACT 2017), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié chez les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant 35 kg ou plus) par rapport au profil de sécurité établi chez les adultes.

3.3.3 Données issues du PGR et des PSUR

3.3.3.1 Les données du plan de gestion des risques (PGR)

La version 4.3 du PGR de VOCABRIA inclut les données disponibles jusqu'au 22 juin 2023 (Tableau 7).

Tableau 7 : Résumé de la classification des risques associés à l'utilisation de VOCABRIA

Risques importants identifiés	Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	Erreurs médicamenteuses, y compris la non-observance du traitement
Informations manquantes	Utilisation en cas de grossesse

Source : PGR VOCABRIA (cabotégravir) V4.3 – Juin 2023

3.3.3.2 Les données du PSUR

VOCABRIA (cabotégravir), comprimé et en suspension injectable, a été approuvé pour la première fois le 18 mars 2020 au Canada dans le traitement de l'infection par le VIH-1 et est également autorisé – à la date de la rédaction du dernier PBRER disponible – aux États-Unis, en Europe, au Royaume-Uni et au Japon, ainsi que dans 17 autres pays pour le traitement du VIH, en association avec la rilpivirine.

Quatre rapports de pharmacovigilance (*PBRER : periodic Benefit Risk Evaluation Report*) sont disponibles à ce jour et couvrent la période du 18 mars 2020 au 17 mars 2024 :

- 1^{er} PBRER couvrant la période du 18 mars 2020 au 17 mars 2021 ;
- 2^e PBRER couvrant la période du 18 mars 2021 au 17 mars 2022 ;

- 3^e PBRER couvrant la période du 18 mars 2022 au 17 mars 2023 ;
- 4^e PBRER couvrant la période du 18 mars 2023 au 17 mars 2024.

Chaque PBRER rapporte les événements survenus pendant la période couverte par le rapport ainsi que les données de sécurité cumulées. Le 1^{er} et 2^{ème} PBRER ayant déjà été porté à l'attention de la Commission lors des précédentes évaluations de l'association VOCABRIA et REKAMBYS, seules les données issues des PBRER n°3 et n°4 sont détaillées ci-dessous.

Dans le PBRER le plus récent (c'est-à-dire celui couvrant la période du 18 mars 2023 au 17 mars 2024), il est estimé que 4 320 sujets ont été exposés à des produits contenant du cabotégravir dans le cadre d'études interventionnelles parrainées par VH qui sont en cours pendant la période couverte par le rapport ou qui se sont achevées.

Au total, le nombre absolu cumulé de flacons de cabotégravir 200 mg/ml vendus entre le 1^{er} juillet 2020 et le 31 décembre 2023 à 361 690, ce qui équivaut à une exposition cumulée estimée à 60 280 années-patients.

Sur la base des données recueillies sur les périodes couvertes par les PBRER, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié et le profil bénéfice-risque du cabotégravir en association avec la rilpivirine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 reste favorable.

Il n'y a pas eu de signaux en cours ou clôturés pendant la période couverte par ce rapport (PBRER numéro 4).

Les modifications apportées à l'Information de Sécurité de Référence (ISR) au cours de la période du dernier rapport incluaient l'ajout des idées suicidaires et des tentatives de suicide (notamment chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique) dans la section des Effets Indésirables du résumé des caractéristiques du produit (RCP) sous les données post-commercialisation, à la suite de l'achèvement de l'évaluation du signal décrite dans le précédent PBRER/EU-PSUR (numéro 3). Cette mise à jour de l'ISR a été achevée au cours de la période couverte par le présent rapport (PBRER numéro 4).

De plus, il est à noter qu'après la date de clôture des données en mai 2024, un cas spontané de syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SJS/TEN) a été signalé pendant la phase d'introduction orale d'aprétude/cabotégravir pour la PrEP avec VOCABRIA/REKAMBYS par voie orale. L'évaluation du signal est en cours, les résultats seront décrits dans le prochain rapport PBRER.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

La bithérapie VOCABRIA (cabotégravir) et REKAMBYS (rilpivirine) injectable à action prolongée permet de disposer d'alternatives thérapeutiques dans la prise en charge de la population pédiatrique (adolescents de 12 ans et plus, et pesant plus de 35 kg) virologiquement contrôlés pouvant bénéficier d'une optimisation thérapeutique (diminution de la fréquence d'administration). L'administration de la bithérapie est à réaliser par un professionnel de santé.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CRAYON / IMPAACT 20236	Phase I/II Study of the Safety, Tolerability, Acceptability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in Virologically Suppressed Children Living with HIV-1, Two to Less Than 12 Years of Age	Date estimée : 2027

→ Dans d'autres indications

– Études cliniques interventionnelles

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

Etudes à l'initiative du laboratoire

ACTG5359 – LATITUDE (204843)	Étude de phase IIIb pour évaluer aux Etats-Unis l'association CAB LA + RPV LA chez les patients présentant une observance sub-optimale documentée.	Date estimée : 2026
------------------------------	--	---------------------

– Études en vie réelle

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

Etudes issues du PGR

Drug Utilization Study	Etude de cohorte observationnelle prospective pour évaluer l'utilisation, l'observance, l'efficacité en vie réelle et l'émergence de résistance chez les patients initiant un traitement antirétroviral avec CAB+RPV LP Etude en collaboration avec la cohorte EuroSIDA.	Date estimée : Septembre 2026 Rapport annuel prévu et discuté dans le PBRER
COMBINE-2	Etude observationnelle prospective pour évaluer l'efficacité en vie réelle, l'adhérence et l'émergence des résistances chez les patients initiant un traitement antirétroviral par CAB + RPV LP Etude en collaboration avec la cohorte NEAT ID	Date estimée : Septembre 2026
Post Authorization Safety Study (PASS)	Etude observationnelle prospective pour surveiller l'hépatotoxicité et l'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables hépatiques chez les patients commençant un traitement antirétroviral contenant du CAB. Etude en collaboration avec la cohorte EuroSIDA	Date estimée : Juin 2027
EPPICC - European Pregnancy and Paediatric HIV cohort collaboration	Etude non-interventionnelle pour évaluer les effets de CAB pris au cours de la grossesse chez la mère et le fœtus	Date estimée : 1er rapport intermédiaire à l'issue de la 25ème grossesse (Décembre 2026) ; puis de la 100ème (Décembre 2028) ; la 200ème (Décembre 2030) et à 12 mois après la 200ème (Décembre 2031)
APR - Antiretroviral Pregnancy Registry	Etude non-interventionnelle pour évaluer les effets de CAB pris au cours de la grossesse chez la mère (issue de la grossesse, avortements, charge virale) et le fœtus	Date estimée : 1er rapport intermédiaire à l'issue de la 25ème grossesse

(Décembre 2024) ; puis de la 100ème (Décembre 2026) ; la 200ème (Décembre 2028) et à 12 mois après la 200ème (Décembre 2029).

Des données agrégées seront présentées dans des rapports semestriels et les données seront présentées dans les PBRER de CAB

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

201739 - HPTN 084 (LIFE)	Etude de phase 3 évaluant l'efficacité et la tolérance de CAB 600 mg en prévention chez des femmes à haut risque de contamination.	2021
--------------------------	--	------

4. Discussion

Pour rappel, la Commission a précédemment établi que : « lorsqu'une stratégie de *switch* (stratégie d'optimisation thérapeutique) est envisagée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL), considérant la population incluse et les résultats des études (FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M) démontrant la non-infériorité du passage d'une trithérapie conventionnelle à la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine, la Commission considère que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) est une option thérapeutique uniquement chez les adultes sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI ». Cette demande d'extension d'indication pédiatrique chez les patients âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 35 kg de VOCABRIA (cabotégravir) / REKAMBYS (rilpivirine) s'inscrit dans le cadre des recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH^{17,18}. L'efficacité chez les enfants et les adolescents peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire. Ainsi, dans le cadre de cette demande d'extension d'indication à la population pédiatrique, les données de pharmacocinétiques sont utilisées pour extrapoler l'efficacité observée chez l'adulte à la population des adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg).

Les analyses pharmacocinétiques qui ont été réalisées dans l'étude clinique MOCHA ont rapporté que l'exposition au traitement était équivalente entre les adolescents et les adultes.

Ces analyses ont également révélé qu'une modification du schéma posologique n'était pas nécessaire. En effet, les schémas posologiques utilisés dans l'étude pour les adolescents (une injection mensuelle ou une injection tous les deux mois) étaient identiques, en termes de doses et d'intervalles, à ceux utilisés chez les adultes.

Les résultats d'efficacité recueillis dans l'étude de pharmacocinétique (données exploratoires) suggèrent un profil d'efficacité similaire entre l'adulte et l'adolescent.

¹⁷ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. 28 avril 2016. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection-revision-3_en.pdf

¹⁸ European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 8 octobre 2018. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez les adolescents et le profil de sécurité chez les adolescents correspond au profil de sécurité connu chez les adultes. L'hypersensibilité reste un problème potentiel important avec le cabotégravir à action prolongée. Des réactions au site d'injection ont été rapportées. Le nombre d'adolescents participants à cette étude est considéré toutefois comme limité pour évaluer la sécurité clinique à long terme.

En termes de résistance, d'après les RCP, « la demi-vie terminale apparente moyenne du cabotégravir injectable, qui est limitée par la vitesse d'absorption de cet agent, varierait entre 5,6 et 11,5 semaines après l'administration d'une injection IM unique. La demi-vie apparente moyenne de la rilpivirine suivant l'administration de REKAMBYS (rilpivirine) était limitée par la vitesse d'absorption et a été estimée entre 13 et 28 semaines ». Aussi, le risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance aux deux classes des médicaments de l'association (INI et INNTI) en cas d'interruption du traitement sans régime suppressif mis en place rapidement ne peut être écarté étant donné que la très longue demi-vie des deux produits est une source de préoccupation particulière. **Des mises en garde particulières ont été intégrées dans le RCP concernant la nécessité d'une sélection adéquate des patients et sur le risque de résistance en cas de retard dans l'introduction d'un traitement totalement suppressif après l'arrêt du traitement.** Une étude de suivi post-inscription est essentielle pour mieux apprécier l'impact de ce premier régime à libération prolongée en gardant à l'esprit les risques individuels et collectifs potentiels qu'il comporte.

Compte tenu des données disponibles très limitées reposant sur l'extrapolation des résultats observés précédemment chez l'adulte à l'adolescent, et dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la bithérapie VOCABRIA (cabotégravir) + rilpivirine en termes de réduction de la morbi-mortalité et/ou d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux trithérapies ou bithérapies actuellement disponibles.

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 HAS a émis des recommandations sur la « Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH » le 30 mai 2024⁹.

Lorsqu'une stratégie de *switch* (stratégie d'optimisation thérapeutique) est envisagée chez les adolescents virologiquement contrôlés, considérant que les résultats des analyses pharmacocinétiques rapportent que l'exposition de la bithérapie VOCABRIA + REKAMBYS est comparable à celle observée chez les adultes, la Commission estime que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégravir) en association à REKAMBYS (rilpivirine) est une option thérapeutique pour le traitement des patients âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois et ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).

Cette bithérapie injectable dont la visée est la simplification thérapeutique pourrait permettre de s'affranchir d'une prise orale quotidienne, de répondre à un besoin médical chez les patients dans l'incapacité à recevoir un traitement par voie orale tels que ceux ayant des troubles de la déglutition, ainsi

qu'en cas d'observance difficile au traitement journalier si leur profil de résistances cumulées le permet. La période de l'adolescence est particulièrement à risque d'inobservance. De plus, cette option thérapeutique pourrait avoir un intérêt pour les adolescents chez qui il y a une altération de la qualité de vie du fait d'une charge psychologique et émotionnelle. Néanmoins, ces avantages doivent être mis en regard des contraintes liées à son administration par voie IM, qui pourraient en pratique représenter un frein pour certains patients et dont l'impact sur le maintien d'une bonne observance au long cours est à ce jour source d'incertitudes : désagréments liés aux 2 injections IM lors de chaque administration (réactions au site d'injection très fréquentes au cours des études cliniques), nécessité de l'intervention d'un professionnel de santé pour la réalisation des injections, et venue à l'hôpital tous les mois ou tous les 2 mois contre tous les 6 à 12 mois actuellement si un circuit ville-hôpital ne peut être mis en place.

De plus, il est conseillé avant l'initiation des injections, de prendre cabotégavir et rilpivirine sous forme de comprimés par voie orale pendant au moins 28 jours afin d'évaluer la tolérance au cabotégavir et à la rilpivirine.

En cohérence avec la place dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte, en l'état actuel des données montrant une fréquence d'échecs virologiques et de résistances plus élevée avec le schéma d'administration bimestrielle par rapport à une administration mensuelle, en particulier en cas de résistance à la rilpivirine, la Commission recommande d'éliminer tout risque de persistance de mutation archivée conférant une résistance, au besoin par un test génotypique sur ADN proviral avant l'instauration du traitement. La décision d'introduire cette bithérapie injectable à libération prolongée doit être prise par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH. Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance basse notamment par rapport à la rilpivirine, mais également de la très longue demi-vie des deux produits qui est source de préoccupation particulière. En effet, les concentrations plasmatiques de cabotégavir et de rilpivirine à libération prolongée diminuent lentement jusqu'à environ un an, pouvant conduire à des concentrations sériques infra-thérapeutiques et par conséquent à l'apparition de mutations en cas de doses manquées ou d'arrêt des injections. Aussi, le risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance aux deux classes des médicaments de l'association (INI et INNTI) en cas d'interruption du traitement sans régime suppressif immédiat ne peut être écarté. Des mises en gardes particulières ont été intégrées dans le RCP concernant la nécessité d'une sélection adéquate des patients et sur le risque de résistance en cas de retard dans l'introduction d'un traitement totalement suppressif après l'arrêt du traitement.

L'information des patients sur l'importance de l'adhérence aux visites d'administration programmées afin de favoriser le maintien du contrôle virologique et de réduire le risque potentiel de développement de résistance est donc primordiale.

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

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), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament qui vise à prévenir ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adolescents virologiquement contrôlés.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important comme chez l'adulte, uniquement chez les sujets :
 - virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois et,
 - ayant plus de 200 CD4/mm³ et,
 - sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'infection concernée,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance et d'interactions médicamenteuse améliorés,
- de l'absence de réponse au besoin identifié, en dépit d'une longue demi-vie des produits permettant un espacement des prises jusqu'à 2 mois, en raison :
 - d'une absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - d'une absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur le parcours de soins et de vie (amélioration de l'observance, réduction de la résistance),
 - d'un impact négatif sur l'organisation des soins en raison des contraintes d'administration du produit (voie intramusculaire profonde nécessitant une administration par un professionnel de santé et visites de consultations rapprochées tous les mois ou tous les 2 mois au lieu de tous les 6 à 12 mois actuellement, notamment si un circuit ville-hôpital ne peut être mis en place),

VOCABRIA (cabotégavir) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VOCABRIA (cabotégavir) 30 mg, comprimé, et VOCABRIA (cabotégavir) 600 mg, suspension injectable, en association à la rilpivirine est :

- **important uniquement chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus, et pesant au moins 35 kg) virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- favorable au remboursement de VOCABRIA (cabotégravir) 30 mg, comprimé, et VOCABRIA (cabotégravir) 600 mg, suspension injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication, uniquement chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus, et pesant au moins 35 kg) virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) et aux posologies de l'AMM ;
- défavorable au remboursement de VOCABRIA (cabotégravir) 30 mg, comprimé, et VOCABRIA (cabotégravir) 600 mg, suspension injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données précédemment évaluées lors de la primo-inscription et de la réévaluation (avis CT du 21 avril 2021 et du 1^{er} février 2023) ayant démontré la non-infériorité du passage d'une trithérapie conventionnelle (trithérapie orale) à la bithérapie injectable mensuelle à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez des patients adultes virologiquement contrôlés et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes d'échecs virologiques et de réponse immuno-virologique à 48 semaines ;
- des nouvelles données de pharmacocinétiques (étude clinique MOCHA) ayant mis en évidence :
 - une exposition équivalente au traitement entre les adolescents et les adultes permettant d'extrapoler les données d'efficacité des adultes aux adolescents, en cohérence avec les recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH,
 - une longue demi-vie des produits permettant un espacement des prises,
 - un profil de tolérance relativement favorable, bien que marqué par une fréquence élevée de réactions au site d'injection,
- de la barrière génétique relativement faible notamment par rapport à la rilpivirine avec un risque d'émergence de résistances (>50%) aux médicaments de l'association en cas d'échec virologique et de résistance croisée aux 2 classes thérapeutiques (INI et INNTI) ;
- de l'absence d'impact démontré de cette stratégie d'allègement en termes d'amélioration de la morbi-mortalité, de la qualité de vie et de l'observance par rapport à la poursuite d'une trithérapie ou bithérapie orales conventionnelles ;
- de l'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'intérêt de cette bithérapie chez les patients ayant des difficultés d'observance qui en théorie pourrait bénéficier de cette stratégie ;

la Commission considère que VOCABRIA (cabotégravir) 30 mg, comprimé, et VOCABRIA (cabotégravir) 600 mg, suspension injectable, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents (âgés de 12 ans et plus, et pesant au

moins 35 kg) infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI) par rapport aux alternatives disponibles (trithérapies et bithérapies par voie orale, cf. section 2.2).

5.5 Population cible

La population cible correspond à la population des adolescents âgés de 12 ans et plus, et pesant au moins 35 kg virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).

Le remplacement d'une trithérapie ou d'une bithérapie orale par l'association cabotégavir + rilpivirine peut être envisagée chez des adolescents de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg, et virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm³, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI. Néanmoins, aucune donnée épidémiologique ne permet de quantifier cette population. En conséquence, la population cible de la bithérapie injectable VOCABRIA (cabotégavir) en association à la rilpivirine ne peut être estimée avec précision, mais sera largement inférieure à l'estimation d'environ 1000 enfants et adolescents infectés par le VIH en France¹⁹, compte tenu du pourcentage plus restreint de patients éligibles à ce traitement.

La population cible de VOCABRIA/REKAMBYS ne devrait pas excéder 1000 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Forme injectable à durée prolongée

Les conditionnements disponibles pour la bithérapie injectable VOCABRIA (cabotégavir) et REKAMBYS (rilpivirine) sont les suivants :

- VOCABRIA 600 mg, suspension injectable à libération prolongée : 1 flacon de 3 mL (200 mg/mL) + 1 seringue + 1 adaptateur pour flacon + 1 aiguille ;
- REKAMBYS 900 mg, suspension injectable à libération prolongée : 1 flacon de 3 mL (300 mg/mL) + 1 seringue + 1 adaptateur pour flacon + 1 aiguille.

Les conditionnements de la forme injectable du cabotégavir (600 mg) et de la rilpivirine (900 mg) concernés par la demande d'inscription sont adaptés pour les injections d'instauration et pour les

¹⁹ Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018.

injections d'entretien selon le schéma posologique bimestriel, mais pas pour le schéma mensuel qui ne fait pas l'objet d'une demande de remboursement (cabotégravir 400 mg + rilpivirine 600 mg).

Forme orale

Pour la forme orale, le conditionnement disponible est :

- VOCABRIA 30 mg, comprimé pelliculé - 1 flacon de 30 comprimés.

Le conditionnement de VOCABRIA (cabotégravir) en comprimé pelliculé est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

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

La Commission préconise la restriction de la prescription de VOCABRIA (cabotégravir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge pédiatrique du VIH.

→ Autres demandes : utilisation de cabotégravir et grossesse

Pour rappel, lors de son avis précédent en date du 1^{er} février 2023²⁰ de la spécialité VOCABRIA (cabotégravir), la Commission a établi des recommandations particulières, à savoir :

« Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1^{er} trimestre de la grossesse, qui ne peut être écarté pour les autres médicaments de la classe des inhibiteurs de l'intégrase à laquelle appartient le cabotégravir, la Commission ne recommande pas la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégravir + rilpivirine chez les femmes en âge de procréer. Lorsque la prescription de cette bithérapie injectable est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural (augmentation de 0,2 % par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il peut être prudent de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du cabotégravir. Par ailleurs, les prescripteurs doivent être informés des similitudes sur le profil de tolérance entre le dolutégravir et le cabotégravir en raison de leur analogie structurale. »

Lors de son avis précédent en date du 27 août 2025 de la spécialité DOVATO (dolutégravir/lamivudine)²¹, la Commission a établi des recommandations particulières, à savoir :

« Dans La section « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP a été modifiée sur la base des nouvelles données des études observationnelles ESWATINI et TSEPAMO. Toutefois, le dernier PGR (version N°5.0) disponible à la date de ce présent avis mentionne les anomalies du tube neural comme un risque important potentiel. Ainsi, la Commission recommande que les femmes en âge de procréer soient averties des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural lorsque la prescription du dolutégravir est souhaitable. Par ailleurs, le patient doit être informé d'une possible prise de poids engendrée par le dolutégravir, soulignée par les associations de patients ».

Au regard des RCP de VOCABRIA (cabotégravir) et de REKAMBYS (rilpivirine), VOCABRIA et REKAMBYS injectable ne sont pas recommandés pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. A ce jour, dans les PGR (version 4.3) VOCABRIA (cabotégravir) et PGR (version 5.2) REKAMBYS (rilpivirine), il est mentionné que les

²⁰ Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 sept 2024]. VOCABRIA (cabotégravir) - VIH. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3412898/fr/vocabria-cabotegravir-vih

²¹ Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 septembre 2025]. DOVATO (dolutégravir/lamivudine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21276_DOVATO_PIS_RCP_AvisDef_CT21276.pdf

informations concernant l'utilisation du cabotégavir et de la rilpivirine pendant la grossesse sont manquantes. Les prescripteurs doivent être informés des similitudes sur le profil de tolérance entre le dolutégravir et le cabotégavir en raison de leur analogie structurale. Ainsi, la Commission recommande que les femmes en âge de procréer soient averties du risque potentiel de malformation du tube neural avec le dolutégravir (appartenant à la classe des inhibiteurs de l'intégrase) et de la nécessité de suivre une contraception efficace.

6. Annexes

6.1 Résultats de pharmacocinétique de l'étude clinique MOCHA

→ Données des patients présentant des concentrations PK incluses dans l'analyse

Cohorte 1 – ensemble des données disponibles (analyse complète)

L'analyse pharmacocinétique inclut tous les patients de la population entièrement traitée (tous les patients à la semaine 16 et les visites au LSFU) :

- Sur les 30 patients de la Cohorte 1C, 29 ont fourni des concentrations systémiques de CAB lors de la visite de la semaine 16 (Q4W n=8 ; Q8W n=21).
- Sur les 25 patients de la Cohorte 1R, 24 ont fourni des concentrations systémiques de RPV (Q4W n = 14 ; Q8W n = 10), et 22 d'entre eux ont fourni des concentrations systémiques lors de la visite de la semaine 16 (Q4W n=12 ; Q8W n=10).

Cohorte 2 – ensemble des données disponibles pour l'analyse primaire

Les données rapportées pour l'analyse à la semaine 24 incluent les échantillons pharmacocinétiques disponibles jusqu'à cette semaine, pour tous les patients de la Cohorte 2. De plus, les concentrations plasmatiques des patients au-delà de la semaine 24, lorsqu'elles étaient disponibles, ont également été incluses dans l'analyse des concentrations plasmatiques.

L'analyse pharmacocinétique de la Cohorte 2 inclut tous les patients de la population entièrement traitée (patients ayant déjà participé à la Cohorte 1 et nouveaux patients dans l'étude, combinée). Au total, 139 patients ont fourni des données résumées d'exposition au CAB et à la RPV pour la visite de la semaine 24 après l'administration orale et par voie IM avec injection LA (Q8W).

Cohorte 2 – ensemble des données disponibles pour l'analyse finale

Les données rapportées pour l'analyse de la semaine 48 comprennent les données d'échantillons pharmacocinétiques disponibles jusqu'à la semaine 48 incluse pour tous les patients de la cohorte 2. En outre, les concentrations plasmatiques chez les patients au-delà de la semaine 48, lorsqu'elles étaient disponibles, ont été incluses dans les listes de concentrations plasmatiques.

Au total, 138 patients de la Cohorte 2 ont fourni des données d'exposition au CAB et au RPV résumées pour la visite de la semaine 48 après administration orale et injection LA Q8W.

- 2 patients ont définitivement arrêté le traitement de l'étude avant de recevoir les injections et n'ont donc pas contribué aux résumés des données pharmacocinétiques après la dose orale de la semaine 2 ;
- 2 patients ont reçu des doses incorrectes à la semaine 16. Les données sur les concentrations plasmatiques de CAB et de RPV après la semaine 16 pour ces patients sont inclus dans les listes de données mais exclues des statistiques descriptives.
- 1 patiente est tombée enceinte et est entrée en LSFU avant la visite de la semaine 24 ; la patiente n'a pas contribué aux résumés des données pharmacocinétiques après la dose IM de la semaine 16.
- 1 patient a présenté des concentrations plasmatiques de RPV inopinément élevées ; des EI compatibles avec une réaction post-injection (douleur thoracique, toux, dyspnée, hyperhidrose et erreur d'administration du produit) ont été signalés lors de la même visite.

→ Pharmacocinétique du cabotégravir

Cohorte 1C

Phase d'introduction orale (étape 1)

Les critères pharmacocinétiques acceptables pour le CAB après l'administration orale dans la cohorte 1C (étape 1) étaient :

- Une AUC médiane (0- τ) à la semaine 2 entre 46 et 277 $\mu\text{g.h/mL}$ (environ 33-200% de la moyenne géométrique chez les adultes qui est de 134 $\mu\text{g.h/mL}$).
- Une concentration plasmatique à la fin de l'intervalle de dosage (C_t) médiane $\geq 0,45 \mu\text{g/mL}$.
- Une C_{max} médiane $\leq 22,5 \mu\text{g/mL}$ observée dans l'étude chez les adultes sans aucun impact sur l'intervalle QT.

Les expositions observées pour le CAB oral (Cohorte 1C, étape 1) correspondaient aux plages cibles pour l'étude (Tableau 8) :

- L'AUC(0- τ) médian de la Semaine 2 pour le CAB après une administration orale (160 $\mu\text{g.h/mL}$ pour le groupe toutes les 4 semaines et 122 $\mu\text{g.h/mL}$ pour le régime Q8W) était dans les limites des plages de l'étude de 46 à 277 $\mu\text{g.h/mL}$.
- La C_t médiane observée pour le CAB après une administration orale (C_t de 5,25 $\mu\text{g/mL}$ pour le régime Q4W et 3,75 $\mu\text{g/mL}$ pour le régime Q8W) a atteint l'objectif de l'étude de $\geq 0,45 \mu\text{g/mL}$.
- La C_{max} médiane observée pour le CAB après l'administration orale (10,1 $\mu\text{g/mL}$ pour le schéma Q4W et 8,94 $\mu\text{g/mL}$ pour le schéma Q8W) a atteint l'objectif de l'étude $\leq 22,5 \mu\text{g/mL}$.

Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du CAB après l'administration orale de CAB (30 mg une fois par jour) (étape 1) - Cohorte 1C (Population traitée) – Analyse complète de la Cohorte 1

Paramètres pharmacocinétiques	Cohorte 1C Q4W (N=8)	Cohorte 1C Q8W (N=22)	Total Cohorte 1C (N=30)
Nombre de patients ayant des résultats	8	21	29
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	10,5 [8,28 ; 13,3] 10,1 (7,66 ; 17,3)	8,36 [6,84 ; 10,2] 8,94 (3,54 ; 21,0)	8,90 [7,61 ; 10,4] 9,28 (3,54 ; 21,0)
AUC (0- τ^a) (h. $\mu\text{g/mL}$)	171 [126 ; 232] 160 (94,3 ; 325)	128 [98,1 ; 168] 122 (37,2 ; 433)	139 [113 ; 171] 148 (37,2 ; 433)
T_{max} (h)	N/A 2,46 (1,05 ; 4,10)	N/A 3,00 (0,00 ; 4,10)	N/A 2,93 (0,00 ; 4,10)
C_{ta} ($\mu\text{g/mL}$)	4,76 [2,99 ; 7,56] 5,25 (1,97 ; 10,6)	3,61 [2,43 ; 5,37] 3,75 (0,320 ; 21,0)	3,89 [2,87 ; 5,28] 4,04 (0,320 ; 21,0)

Source : CSR de l'étude MOCHA, Table 29, page 101

Note : Les données présentées sont la moyenne géométrique [IC à 95 %] ; la médiane (min, max).

^a τ est l'intervalle entre les doses (24 heures pour le CAB par voie orale).

Phase d'injection (étape 2)

Un schéma d'échantillonnage PK clairsemé a été utilisé pendant la phase d'injection (Cohorte 1C Étape 2 ; Semaine 4 à la semaine 16).

Les critères pharmacocinétiques acceptables pour le CAB après l'injection LA dans la Cohorte 1C (étape 2) étaient :

- Une C_t médiane à la semaine 16 entre 0,71 et 6,7 $\mu\text{g/mL}$;
- Le 5e percentile de la C_t à la semaine 16 $\geq 0,45 \mu\text{g/mL}$.

Pour les schémas Q4W et Q8W, les expositions observées pour le CAB LA (Cohorte 1C, Étape 2) ont atteint l'intervalle cible clé pour la Cc médiane de la semaine 16.

La Cc médiane de la semaine 16 était le seul critère d'acceptation pharmacocinétique du CAB LA pour les patients recevant une dose de CAB selon le schéma Q4W (version 2.0 du protocole) au moment de l'analyse intermédiaire 1. Par la suite, le protocole a été mis à jour afin d'évaluer également le 5e percentile de la Cc à la semaine 16 (version 4.0 du protocole).

- La Cc médiane à la semaine 16 (28 jours après la troisième injection pour le schéma Q4W et 56 jours après la deuxième injection pour le schéma Q8W) pour le CAB après l'injection LA (3,11 µg/mL pour le schéma Q4W et 1,15 µg/mL pour le schéma Q8W) se situait dans l'intervalle cible de l'étude de 0,71 à 6,7 µg/mL.
- L'intervalle cible de l'étude pour le 5e percentile de la Cc à la semaine 16 après l'injection LA était ≥ 0,45 µg/mL. Pour le CAB, cet objectif a été atteint pour le schéma Q4W (1,22 µg/mL), mais pas pour le schéma Q8W (0,0257 µg/mL). Cependant, sur la base de l'ensemble des données pharmacocinétiques, l'équipe en charge de l'étude a déterminé qu'il n'était pas nécessaire de modifier le schéma posologique proposé.

A noter que, la Cmax du CAB après la première injection reflétait l'administration orale, car l'injection initiale a été administrée avec la dernière dose orale du médicament à l'étude dans la phase d'introduction orale.

2 patients sous schéma thérapeutique Q8W avaient des concentrations de CAB très faibles à la semaine 16 (<0,025 et 0,032 µg/mL respectivement). Les enquêtes menées auprès de ces n'ont révélé aucun problème d'administration ou de problème bio-analytique, ni de caractéristiques démographiques particulières. Les deux patients sont ensuite passés dans la Cohorte 2, où leurs concentrations de CAB à la semaine 16 étaient respectivement de 1,607 et 0,964 µg/mL, ce qui correspondait aux valeurs attendues d'après les données obtenues chez les adultes.

Hormis ces 2 valeurs, les concentrations observées à la semaine 16 pour tous les autres patients de la Cohorte 1 étaient supérieures au seuil cible de l'étude de 0,45 µg /mL et la Cohorte 2 a été initiée sans modification du schéma thérapeutique.

Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du CAB après l'injection LA de CAB (étape 2) - Cohorte 1C (Population traitée) – Analyse complète de la Cohorte 1

Paramètres pharmacocinétiques ^a		Cohorte 1C Q4W (N=8)	Cohorte 1C Q8W (N=22)
Nombre de patients ayant des résultats	n	8	21
Injection 1 Cmax ^b (µg/mL)	Moyenne géométrique [IC 95%] Médiane (min ; max)	9,56 [7,36 ; 12,4] 9,73 (6,50 ; 17,9) 6,50 ; 17,9	6,42 [5,34 ; 7,72] 6,75 (2,48 ; 15,4) 2,60 ; 14,9
Injection 1 Tmax (h)	P5 ; P95	N/A 1,59 (0,200 ; 1,97) 0,200 ; 1,97	N/A 2,00 (-1,77 ^c ; 2,15) -1,39 ; 2,15
Semaine 4 ^b C0 (µg/mL)		5,46 [3,97 ; 7,51] 5,63 (2,50 ; 9,44) 2,50 ; 9,44	2,89 [1,64 ; 5,11] ^d 3,47 (0,0250 ; 11,9) 0,156 ; 11,7
Semaine 8		2,10 [1,55 ; 2,83]	1,33 [0,903 ; 1,97]

C0 (µg/mL)		2,24 (1,01 ; 3,43) 1,01 ; 3,43	1,64 (0,227 ; 6,02) 0,244 ; 5,82
Semaine 12 C0 (µg/mL)		2,73 [1,54 ; 4,81] 3,08 (0,616 ; 5,34) 0,616 ; 5,34	2,28 [1,60 ; 3,27] 2,93 (0,391 ; 9,88) 0,413 ; 9,56
Semaine 16 C0e (µg/mL)		2,91 [1,84 ; 4,59] 3,11 (1,22 ; 6,19) 1,22 ; 6,19	1,01 [0,538 ; 1,88] d 1,15 (0,0250 ; 5,29) 0,0257 ; 5,17

Source : CSR de l'étude MOCHA, Table 30, page 102

Note : Les données présentées sont la moyenne géométrique [95% CI] ; la médiane (min, max) ; P5, P95.

^a Toutes les concentrations de C0 ont été mesurées avant l'administration de la dose, à l'exception de la concentration C0 de la semaine 12 Q8W qui a été mesurée au milieu de la dose.

^a La Cmax après la première injection reflétait davantage le dosage oral, car l'injection initiale a été administrée en même temps que la dernière dose orale de l'étude.

^b Une valeur négative de Tmax pour 1 patient est due au fait que l'échantillon pharmacocinétique a été enregistré comme ayant été prélevé 1,77 heure avant l'heure de référence (première injection de CAB), ce qui a eu un impact sur les valeurs minimum et 5ème percentile.

^c 1 (4,8 %) patient à la semaine 4b et 1 (4,8 %) patient à la semaine 16 avaient une concentration inférieure au LLOQ ; les concentrations ont été imputées comme la LLOQ.

^d La C0 à la semaine 16 est équivalente à la Cc.

Cohorte 2 – ensemble des données disponibles pour l'analyse primaire

Les paramètres pharmacocinétiques observés pour le CAB dans la Cohorte à la 24 semaine après l'administration orale de 30 mg de CAB une fois par jour jusqu'à la semaine 4a, suivie d'une injection LA Q8W sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 10).

En outre, les profils de concentration moyenne du CAB en fonction du temps, observés pour les patients de la Cohorte 2 pendant la phase d'injection sont présentés dans la Figure 2.

La concentration minimale (C0) de CAB était généralement cohérente lors des différentes visites pour les patients de la Cohorte 2. De plus, cette cohérence a également été observée entre les patients ayant déjà pris part à la Cohorte 1 et ceux qui étaient nouveaux dans l'étude.

Tableau 10 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du CAB après l'administration IM de CAB selon le schéma thérapeutique Q8W - Cohorte 2 (population traitée) – Semaine 24

Paramètres pharmacocinétiques ^a		Total Cohorte 2 (N=144)
Rapport entre la C0 à la semaine 24 et C0 à la semaine 8	Moyenne géométrique [IC 95%]	1,14 [0,983 ; 1,32]
	Médiane (min ; max)	1,27 (0,00729 ; 8,46)
	P5 ; P95	0,347 ; 4,19
	n	n=139
Rapport entre la C0 à la semaine 24 et C0 à la semaine 16		0,974 [0,904 ; 1,05]
		0,999 (0,114 ; 7,07)
		0,538 ; 1,88
		n=139
Semaine 8 C0 (µg/mL)		1,99 [1,80 ; 2,19]
		2,09 (0,371 ; 8,35)
		0,703 ; 5,19
		n=142
Semaine 16 C0 (µg/mL)		2,33 [2,14 ; 2,52]
		2,43 (0,236 ; 6,34)
		0,986 ; 4,92

	n=142
Semaine 24	2,27 [2,06 ; 2,49]
C0e (µg/mL)	2,34 (0,0268 ; 6,79)
	1,11 ; 4,15
	n=139

Source : CSR de l'étude MOCHA, Table 31, page 106

Note : Les données présentées sont la moyenne géométrique [IC 95 %] ; la médiane (min, max) ; P5, P95 ; n.

^a Toutes les concentrations de C0 ont été mesurées avant l'administration de la dose

Cohorte 2 – ensemble des données disponibles pour l'analyse finale

Les paramètres pharmacocinétiques observés pour la RPV à la semaine 48, après l'administration orale de 30 mg de CAB une fois par jour jusqu'à la semaine 4a, suivie d'une injection LA Q8W sont présentés dans le tableau ci-dessous.

En outre, les profils individuels de concentration plasmatique en fonction du temps pour le CAB sont présentés pour les patients de la Cohorte 2 dans la Figure 2.

La C0 pour le CAB était généralement cohérent entre les visites de la Cohorte 2 et entre les patients qui avaient déjà participé à la Cohorte 1 et ceux qui étaient nouveaux dans l'étude.

Tableau 11 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du CAB après l'administration IM de CAB selon le schéma thérapeutique Q8W - Cohorte 2 (population traitée) – Semaine 48

Paramètres pharmacocinétiques ^a		Total Cohorte 2 (N=144)
Rapport entre la C0 à la semaine 48 et C0 à la semaine 8	Moyenne géométrique [IC 95%]	1,31 [1,14 ; 1,51]
	Médiane (min ; max)	1,24 (0,0822 ; 7,84)
		0,395 ; 5,43
Rapport entre la C0 à la semaine 48 et C0 à la semaine 16		n=138
	P5 ; P95	1,12 [1,03 ; 1,21]
	n	1,11 (0,209 ; 4,03)
Semaine 48 C0 (µg/mL)		0,494 ; 2,45
		n=138
		2,61 [2,41 ; 2,82]
		2,77 (0,432 ; 7,18)
		1,25 ; 5,51
		n=138

Source : CSR de l'étude MOCHA – Analyse à 48 semaine, Table 12, page 47

Note : Les données présentées sont la moyenne géométrique [IC 95 %] ; la médiane (min, max) ; P5, P95 ; n.

^a Toutes les concentrations de C0 ont été mesurées avant l'administration de la dose

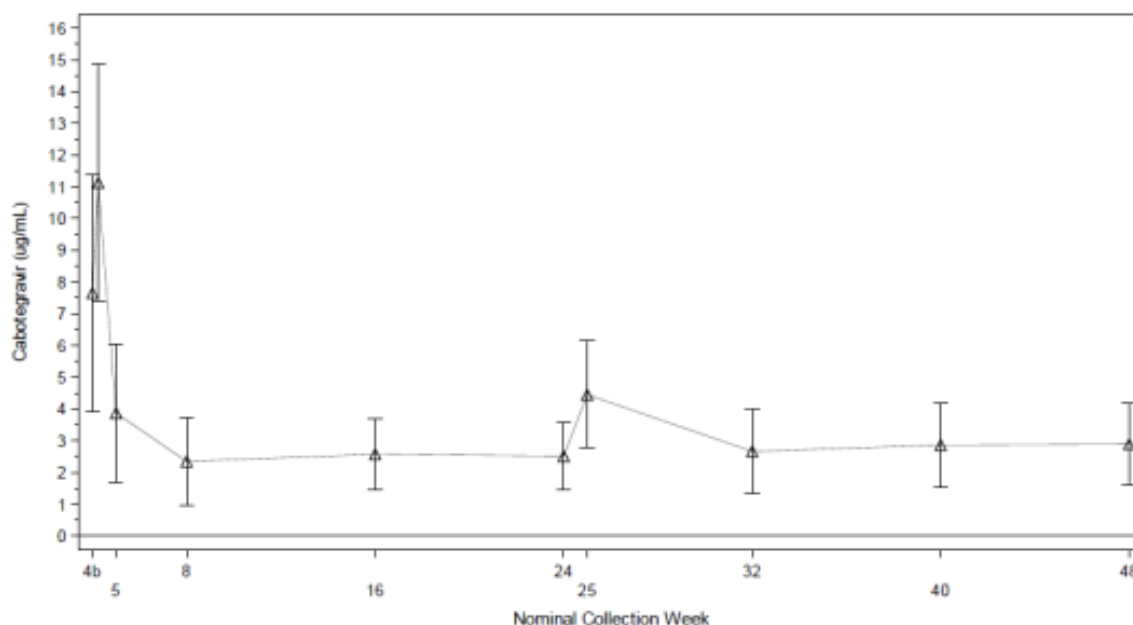


Figure 2 : Moyenne arithmétique (SD) du profil de concentration plasmatique de CAB en fonction du temps après l'administration IM de CAB selon le schéma d'administration Q8W : Échelle linéaire - Cohorte 2 : tous population traitée - Analyse à la semaine 48

➔ Pharmacocinétique de la rilpivirine

Cohorte 1R

Pour la Cohorte 1R, un plan d'échantillonnage clairsemé a été utilisé pendant la phase d'introduction par voie orale, puisque la posologie RPV 25 mg une fois par jour est déjà approuvé pour les adolescents âgés de 12 à <18 ans et pesant au moins 35 kg.

Phase d'injection (étape 2)

Les critères d'acceptabilité de la pharmacocinétique du RPV LA après l'injection dans la Cohorte 1R (étape 2) sont les suivants :

- Une Cc médiane à la Semaine 16 entre 25 et 100 ng/mL,
- Le 5e percentile de la Cc à la semaine 16 ≥ 17.3 ng/mL.

Au total :

- La C0 médiane à la semaine 16 (28 jours après la troisième injection pour le schéma Q4W ou 56 jours après la deuxième injection pour le schéma Q8W) pour la RPV après injection LA (52,9 ng/mL pour le schéma Q4W et 39,1 ng/mL pour le schéma Q8W) se situait dans l'intervalle cible de cette étude (entre 25 et 100 ng/mL).
- Le 5e percentile de la Cc à la semaine 16 pour la RPV après injection LA (31,9 ng/mL pour le schéma Q4W et 27,2 ng/mL pour le schéma Q8W) a également atteint le seuil cible de l'étude ($>17,3$ ng/mL) (Tableau 12).

Tableau 12 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la RPV après l'administration IM (étape 2) - Cohorte 1R, (Population traitée) – Analyse complète de la Cohorte 1

Paramètres pharmacocinétiques ^a		Cohorte 1R Q4W (N=15)	Cohorte 1R Q8W (N=10)
Injection 1	Moyenne géométrique [IC 95%]	132 [107 ; 163]	129 [98,2 ; 169]
Cmaxb (µg/mL)		137 (80,5 ; 295)	138 (60,7 ; 200)
		80,5 ; 295	60,7 ; 200

	Médiane (min ; max) P5 ; P95	n=13	n=10
Injection 1 Tmax (h)		N/A 2,40 (1,52 ; 597) 1,52 ; 597 n=13	N/A 2,02 (0,0333 ; 171) 0,0333 ; 171 n=10
Semaine 4 ^b C0 (ng/mL)		70,4 [32,3 ; 153] ^c 89,0 (1,00 ; 250) 1,00 ; 250 n=14	70,3 [59,0 ; 83,7] 70,3 (46,4 ; 105) 46,4 ; 105 n=10
Semaine 8 C0 (ng/mL)		44,1 [29,4 ; 66,3] 37,4 (18,0 ; 197) 18,0 ; 197 n=13	32,7 [26,7 ; 40,0] 31,0 (20,8 ; 60,2) 20,8 ; 60,2 n=10
Semaine 12 C0 (ng/mL)		55,5 [39,7 ; 77,7] 49,0 (26,0 ; 145) 26,0 ; 145 n=12	44,5 [37,1 ; 53,4] 45,1 (32,3 ; 60,2) 32,3 ; 60,2 n=9
Semaine 16 C0 ^d (ng/mL)		64,4 [45,3 ; 91,5] 52,9 (31,9 ; 148) 31,9 ; 148 n=12	44,9 [34,5 ; 58,5] 39,1 (27,2 ; 81,3) 27,2 ; 81,3 n=10

Source : CSR de l'étude MOCHA, Table 32, page 109

Note : Les données présentées sont la moyenne géométrique [95% CI] ; la médiane (min, max) ; P5, P95, n.

^a Toutes les concentrations de C0 ont été mesurées avant l'administration de la dose, à l'exception de la concentration de C0 de la semaine 12 Q8W qui a été mesurée au milieu de la dose.

^b La Cmax après la première injection reflétait davantage le dosage oral, car l'injection initiale a été administrée en même temps que la dernière dose orale de l'étude.

^c À la semaine 4b, 1 patient (3,4 %) avait des concentrations de RPV inférieures à la LLOQ (fixée à la limite inférieure de 1 ng/mL pour les calculs) à la fin de la phase d'introduction par voie orale ; la concentration a été imputée comme étant la LLOQ.

^d La C0 à la semaine 16 est équivalente à la Cc.

Cohorte 2 – ensemble des données disponibles pour l'analyse primaire

Les paramètres pharmacocinétiques observés pour la rilpivirine (RPV) à la semaine 24, après l'administration orale de 25 mg de RPV une fois par jour pendant la semaine 4a, suivie d'une injection LA en intramusculaire (IM) selon le schéma Q8W sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 13).

En outre, les profils individuels de concentration plasmatique en fonction du temps pour la RPV sont présentés pour les patients de la Cohorte 2 dans la Figure 3.

La C0 de la RPV a augmenté de la semaine 8 à la semaine 24 et était généralement cohérent entre les patients qui avaient déjà participé à la Cohorte 1 et les patients qui étaient nouveaux dans l'étude.

Tableau 13 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la RPV après l'administration IM de CAB selon le schéma thérapeutique Q8W - Cohorte 2, population traitée – Semaine 24

Paramètres pharmacocinétiques ^a		Total Cohorte 2 (N=144)
Rapport entre la C0 à la semaine 24 et C0 à la semaine 8	Moyenne géométrique [IC 95%]	1,35 [1,25 ; 1,45] 1,29 (0,384 ; 7,19)
	Médiane (min ; max)	0,617 ; 2,75
	P5 ; P95	
		n=139

Rapport entre la C0 à la semaine 24 et C0 à la semaine 16	n	1,22 [1,16 ; 1,29] 1,22 (0,534 ; 3,56) 0,690 ; 2,14 n=139
Semaine 8 C0 (µg/mL)		35,4 [33,0 ; 38,0] 35,4 (12,3 ; 177) 16,2 ; 70,5 n=142
Semaine 16 C0 (µg/mL)		39,0 [36,7 ; 41,5] 39,1 (12,4 ; 124) 21,7 ; 76,9 n=142
Semaine 24 C0e (µg/mL)		47,7 [45,0 ; 50,6] 49,5 (14,2 ; 205) 25,9 ; 78,1 n=139

Source : CSR de l'étude MOCHA, Table 33, page 112

Note : Les données présentées sont la moyenne géométrique [IC 95 %] ; la médiane (min, max) ; P5, P95 ; n.

^a Toutes les concentrations de C0 ont été mesurées avant l'administration de la dose

Cohorte 2 – ensemble des données disponibles pour l'analyse finale

Les paramètres pharmacocinétiques observés pour la RPV à la semaine 48, après l'administration orale de 25 mg de RPV une fois par jour pendant la semaine 4a, suivie d'une injection LA selon le schéma Q8W sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 14).

En outre, les profils individuels de concentration plasmatique en fonction du temps pour la RPV sont présentés pour les patients de la Cohorte 2 dans la Figure 3.

La C0 du RPV a augmenté de la semaine 8 à la semaine 48 et était généralement cohérente entre les patients qui avaient déjà participé à la Cohorte 1 et les nouveaux patients à l'étude (Tableau 14).

Tableau 14 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la RPV après l'administration IM de CAB selon le schéma thérapeutique Q8W - Cohorte 2, population traitée – Semaine 48

Paramètres pharmacocinétiques ^a		Total Cohorte 2 (N=144)
Rapport entre la C0 à la semaine 48 et C0 à la semaine 8	Moyenne géométrique [IC 95%]	1,84 [1,71 ; 1,99] 1,97 (0,462 ; 5,65)
	Médiane (min ; max) P5 ; P95	0,861 ; 3,60 n=138
Rapport entre la C0 à la semaine 48 et C0 à la semaine 16	n	1,68 [1,58 ; 1,79] 1,69 (0,548 ; 5,17) 0,938 ; 3,09 n=138
Semaine 48 C0 (µg/mL)		65,7 [62,2 ; 69,4] 67,9 (31,7 ; 145) 38,4 ; 111 n=138

Source : CSR de l'étude MOCHA – Analyse à 48 semaines, Table 13, page 49

Note : Les données présentées sont la moyenne géométrique [IC 95 %] ; la médiane (min, max) ; P5, P95 ; n.

^a Toutes les concentrations de C0 ont été mesurées avant l'administration de la dose

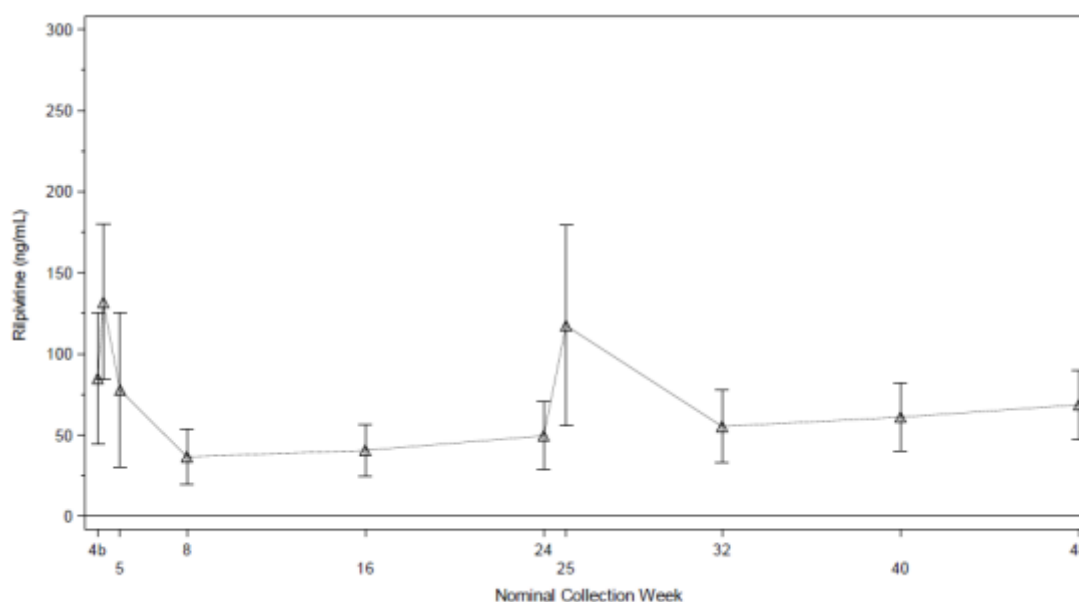


Figure 3 : Moyenne arithmétique (SD) du profil de concentration plasmatique de la RPV en fonction du temps après l'administration IM de RPV selon le schéma d'administration Q8W : Échelle linéaire - Cohorte 2 : tous population traitée - Analyse à la semaine 48

6.2 Données d'efficacité des précédentes évaluations

Données d'efficacité issues des études cliniques précédemment évalués lors de la primo-inscription (avis CT du 21 avril 2021)

Dans l'ensemble de ces études, les patients randomisés dans le groupe bithérapie injectable débutaient leur traitement par une phase d'instauration orale de 4 semaines pendant laquelle ils recevaient cette bithérapie CAB + RPV sous forme de comprimés, afin d'évaluer la tolérance du cabotégavir et de la rilpivirine avant l'administration du traitement injectable à action prolongée. Les données recueillies au cours de cette phase d'instauration ont été prises en compte pour l'analyse comparative des traitements.

Efficacité

Passage à la bithérapie injectable 1x/mois versus poursuite de la trithérapie orale (études FLAIR et ATLAS)

Au total, 1184 patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL) par une trithérapie orale ont été randomisés dans les études, soit pour poursuivre la trithérapie orale (591 patients : 308 dans l'étude ATLAS et 283 dans l'étude FLAIR), soit pour passer à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP en association libre 1x/mois (591 patients : 308 dans l'étude ATLAS et 283 dans l'étude FLAIR).

Les patients inclus dans l'étude ATLAS étaient virologiquement contrôlés et stables sous trithérapie orale depuis au moins 6 mois (2 INTI + INI ou INNTI ou IP boosté). Ceux inclus dans l'étude FLAIR étaient naïfs et ont eu pendant 20 semaines une trithérapie à base de dolutégravir (ABC/DTG/3TC) dans le cadre de l'étude, puis seuls ceux virologiquement contrôlés étaient éligibles à la randomisation dans la phase contrôlée. Au total, la majorité des patients inclus dans ces études étaient âgés de moins de 50 ans et de sexe masculin (68 % et 78 % dans les 2 études respectivement). Plus de 70 %

des patients étaient asymptomatiques (stade 1 de la classification CDC), avec un taux médian de cellules CD4+ compris entre 625 et 650 cellules/mm³ environ selon l'étude et supérieur à 500 cellules/mm³ pour plus de 70 % des patients. Les arrêts prématurés ont été comparables entre les deux groupes dans l'étude FLAIR (9 % dans le groupe changement vers la bithérapie injectable versus 8 % dans celui poursuite de la trithérapie orale), mais plus élevé dans le groupe ayant changé pour la bithérapie injectable dans l'étude ATLAS (8,4 % versus 5,8 %). Dans ces deux études, les arrêts dans le groupe bithérapie injectable étaient principalement liés à la survenue d'un événement indésirable. Après 48 semaines de traitement, la non-infériorité du changement vers la bithérapie injectable cabotégravir + rilpivirine 1x/mois par rapport à la poursuite de la trithérapie orale a été démontrée sur la proportion de patients en échec virologique (critère principal), avec un seuil de non-infériorité prédéfini de 6 %, aussi bien dans l'étude ATLAS (1,6 % versus 1,0 % ; différence ajustée : 0,6 [-1,2 ; 2,5]) que dans l'étude FLAIR (2,1 % versus 2,5 % ; différence ajustée : -0,4 [-2,8 ; 2,1]). Ces résultats dans la population ITT-E ont été confortés par ceux dans la population PP ainsi que par ceux de l'analyse sur données combinées prévue aux protocoles. Compte tenu du faible nombre de patients en échec virologique, les résultats des analyses en sous-groupes sont difficilement interprétables. Dans ces deux études, les résultats ont également été en faveur de la non-infériorité du changement vers la bithérapie injectable 1x/mois par rapport à la poursuite de la trithérapie orale sur la proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (critère secondaire), avec un seuil de non-infériorité prédéfini de -10 % : 93 % versus 95 % dans l'étude ATLAS (différence ajustée : -3,0 [-6,7 ; 0,7]) et de l'ordre de 93 % dans les deux groupes dans l'étude FLAIR (différence ajustée : 0,4 [-3,7 ; 4,5]). Les résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt ont été globalement cohérents avec ceux dans la population totale. Néanmoins, chez les patients ayant un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³ à l'inclusion qui n'ont représenté que 10 % de l'effectif total, les résultats ont suggéré un taux de maintien du contrôle virologique plus faible avec la bithérapie injectable qu'avec la poursuite de la trithérapie orale dans l'étude ATLAS (87 % versus 96 %). Les résultats à 96 semaines de l'étude FLAIR (durée de la phase comparative) ont été cohérents avec ceux observés à la semaine 48 sur ces deux principaux critères d'évaluation.

Bithérapie injectable 1x tous les 2 mois versus 1x/mois (étude ATLAS-2M)

Au total, 1045 patients virologiquement contrôlés ont été randomisés et ont reçu la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP 1x/mois (n = 522) ou 1x/2 mois (n = 523). A 48 semaines, la proportion d'arrêts prématurés du traitement à l'étude a été comparable entre les deux groupes mais les principaux motifs différaient (schéma 1x/2mois : 7 % d'arrêts, essentiellement en raison d'un événement indésirable ou d'un manque d'efficacité ; schéma 1x/mois : 8 % d'arrêts, essentiellement en raison d'un EI ou d'un retrait de consentement en raison notamment de la fréquence des visites ou de l'intolérance des injections). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été globalement comparables entre les deux groupes, avec un âge médian de 42 ans, une majorité d'hommes (70 %) et 76 % de patients asymptomatiques. Le nombre médian de CD4+ à l'inclusion a été de 642 cellules/mm³ dans le groupe 1x/mois et de 688 cellules/mm³ dans le groupe 1x/2mois, avec une minorité dont le taux a été < 350 cellules/mm³ (6 % au total). Environ 37 % des patients de chaque groupe avaient déjà été exposés à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP dans le cadre de l'étude ATLAS. Après 48 semaines de traitement, la non-infériorité du schéma d'administration 1x tous les 2 mois par rapport au schéma d'administration 1x/mois a été démontrée, au seuil prédéfini de 4 %, sur la proportion de patients en échec virologique (critère principal) : 1,7 % (n = 9/522) versus 1,0 % (n = 5/523), différence ajustée 0,8 [-0,6 ; 2,2]. Compte tenu du faible nombre de patients en échec virologique, les résultats des analyses en sous-groupe sont difficilement interprétables. Les résultats ont également été en faveur de la non-infériorité sur la proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (critère secondaire), avec un seuil de non-infériorité prédéfini de -10 % : 94 % versus 93 %, différence ajustée : 0,8 [-2,1 ; 3,7]. Les résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt ont été globalement cohérents avec ceux dans la population totale.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les 3 études au travers de multiples échelles ou questionnaires (7 au total). Les résultats à titre exploratoire de ces évaluations ne permettent pas de conclure sur l'impact de l'association libre VOCABRIA (cabotégavir) et REKAMBYS (rilpivirine) sur ce critère.

Facteurs associés à un risque d'échec virologique²²

Des analyses multivariées post-hoc des 3 études de phase III groupées incluant les données de 1039 adultes infectés par le VIH sans exposition antérieure au cabotégavir plus rilpivirine, ont été réalisées afin d'examiner l'influence des caractéristiques cliniques et virologiques des patients à l'inclusion, le schéma posologique et les concentrations plasmatiques du médicament en post-inclusion en cas d'échec virologique confirmé (EVC). Jusqu'à la semaine 48, sur les 1039 patients inclus, 13 d'entre eux (1,25 %) ont eu un EVC sous RPV + CAB. Aucune caractéristique présente à l'inclusion, prise isolément, n'était prédictive d'un échec virologique. Cependant, une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes présentes à l'inclusion a été associée à un risque accru d'EVC : des mutations de résistance à la rilpivirine, le sous-type A6/A1 du VIH-1 ou l'IMC ≥ 30 kg/m². Ces informations apparaissent dans les « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des RCP de VOCABRIA (cabotégavir) et REKAMBYS (rilpivirine).

Résistance

Dans l'analyse groupée des études de phase III ATLAS et FLAIR, 7 échecs virologiques confirmés (EVC) ont été observés avec CAB LP + RPV LP (n = 7/591 ; 1,2 %) et 7 EVC avec trithérapie orale (n = 7/591 ; 1,2 %) jusqu'à la semaine 48. Dans le groupe CAB + RPV (analyse groupée), 6/591 (1,0 %) patients avaient une résistance au moment de l'échec : 6/591 (1,0 %) et 4/591 (0,7 %) avaient respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (soit 6/7 des patients en échec ; 86 %) et/ou cabotégavir (4/7 des patients en échec ; 57 %). Dans l'étude ATLAS-2M, 10 patients ont satisfait les critères d'EVC jusqu'à la semaine 48, plus nombreux dans le groupe 1x/tous les 2 mois que dans celui 1x/mois : 1,5 % (n = 8) versus 0,4 % (n = 2). Dans 7/10 cas, l'EVC est survenu au cours des 24 premières semaines, et dans 7/10 cas les patients n'avaient pas été pré-exposés à cette bithérapie. Dans le groupe recevant le traitement tous les 2 mois (8 EVC), respectivement 6 (1,1 %) et 5 (1,0 %) patients avaient des mutations associées à une résistance à la rilpivirine au moment de l'échec (soit 6/8 des patients en échec ; 75 %) et/ou au cabotégavir (soit 5/8 des patients en échec ; 62,5 %). Dans le groupe recevant le traitement 1 fois par mois, 2/523 (0,4 %) des patients en échec avaient une résistance : 1/523 (0,2 %) et 2/523 (0,4 %) ont eu respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (soit 1/2 des patients en échec ; 50 %) et/ou mutations associées à une résistance au cabotégavir (soit 2/2 des patients en échec ; 100 %).

Parmi les 16 patients en EVC sous CAB+RPV au cours des études de phase III, 3 ont ensuite reçu un traitement incluant le dolutégravir, les 13 autres une thérapie comprenant un IP. Les patients en échec virologique ayant eu un test phénotypique (n = 13/16) présentaient tous un virus qui restait phénotypiquement sensible au dolutégravir. »

²² Cutrell et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: A multivariable analysis. AIDS 2021, 35:1333–1342.

Données d'efficacité issues des études cliniques précédemment évalués lors de la réévaluation (avis CT du 1er février 2023)

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

Un total de 1045 patients virologiquement contrôlés a été randomisé pour recevoir la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP 1x/mois (n = 523) ou 1x/2 mois (n = 522). A 96 semaines, la proportion d'arrêt prématuré du traitement à l'étude a été comparable entre les deux groupes mais les principaux motifs différaient (schéma 1x/2 mois : 9 % d'arrêts, essentiellement en raison d'un événement indésirable (EI) ou d'un manque d'efficacité ; schéma 1x/mois : 10 % d'arrêts, essentiellement en raison d'un EI ou d'un retrait de consentement en raison notamment de la fréquence des visites ou de l'intolérance des injections). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été globalement comparables entre les deux groupes, avec un âge médian de 42 ans, une majorité d'hommes (71 %) et 76 % de patients asymptomatiques. Le nombre médian de CD4+ à l'inclusion a été de 642 cellules/mm³ dans le groupe 1x/2 mois et de 688 cellules/mm³ dans le groupe 1x/mois, avec une minorité dont le taux était < 350 cellules/mm³ (7 % versus 5 %). Environ 37 % des patients de chaque groupe avaient déjà été exposés à la bithérapie injectable CAB LP + RPV LP dans le cadre de l'étude ATLAS. Après 96 semaines de traitement, la proportion de patients en échec virologique (critère secondaire exploratoire) a été de : 2,1 % (11/522) versus 1,1 % (6/523), différence ajustée de 1,0 %, IC95% [-0,6 ; 2,5]. Ces résultats ont été comparables avec ceux à 48 semaines de traitement. Compte tenu du faible nombre de patients en échec virologique, les résultats des analyses en sous-groupe sont difficilement interprétables. La proportion de patients ayant maintenu une CV d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 96 (critère secondaire) a été de : 91 % versus 90 %, différence ajustée : 0,8 %, IC95% [-2,8 ; 4,3]. Ces résultats confortent la non-infériorité du CAB LP + RPV LP administré tous les 2 mois versus CAB LP + RPV LP administré tous les mois. Les résultats dans les différents sous-groupes d'intérêt ont été globalement cohérents avec ceux dans la population totale.

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

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

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

Résistance et échecs virologiques confirmés²³

Dans l'étude ATLAS-2M, 11 patients ont satisfait les critères d'EVC jusqu'à la semaine 96, plus nombreux dans le groupe 1x/tous les 2 mois que dans celui 1x/mois : 1,7 % (n = 9) versus 0,4 % (n = 2). Dans 7/11 cas, l'EVC est survenu au cours des 24 premières semaines, et dans 7/11 cas les patients n'avaient pas été pré-exposés à cette bithérapie. Dans le groupe recevant le traitement tous les 2 mois (9 EVC), respectivement 7 (1,3 %) et 5 (1,0 %) patients avaient des mutations associées à une résistance à la rilpivirine au moment de l'échec (soit 7/9 des patients en échec ; 77,7 %) et/ou au cabotégravir (soit 5/9 des patients en échec ; 55,5 %). Dans le groupe recevant le traitement 1 fois par mois, 2/523 (0,4 %) des patients en échec ont développé une résistance : 1/523 (0,2 %) et 2/523 (0,4 %) ont eu respectivement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (soit 1/2 des patients en échec ; 50 %) et/ou mutations associées à une résistance au cabotégravir (soit 2/2 des patients en échec ; 100 %). Selon les informations du laboratoire, parmi les patients en EVC sous CAB LP + RPV LP, tous ont été mis sous une trithérapie orale et tous ont été virologiquement contrôlés à l'exception d'un patient non observant au traitement oral à base d'inhibiteur de protéase.

Facteurs associés à un risque d'échec virologique²⁴

« Des analyses multivariées des études de Phase 3 groupées (ATLAS jusqu'à 96 semaines, FLAIR jusqu'à 124 semaines, ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines) ont examiné l'influence de divers facteurs sur le risque d'EVC. L'analyse des caractéristiques à l'inclusion (ACI) a examiné les caractéristiques des patients et les caractéristiques virologiques à l'inclusion, ainsi que le schéma posologique et l'analyse multivariée (AMV) a inclus les caractéristiques à l'inclusion et a intégré les concentrations plasmatiques du médicament attendues post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec procédure de sélection des variables. Sur un total de 4 291 personnes-années, le taux d'incidence non-ajusté des EVC était de 0,54 par 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4 % des 1 651 patients de ces études). L'ACI a démontré que les mutations de résistance à la rilpivirine (rapport des taux d'incidence [RTI] = 21,65, $p < 0,0001$), le sous-type A6/A1 du VIH-1 (RTI = 12,87, $p < 0,0001$) et l'indice de masse corporelle (RTI = 1,09 pour une augmentation de 1 unité, $p = 0,04$; RTI = 3,97 pour ≥ 30 kg/m², $p = 0,01$) étaient associées à un EVC. Les autres variables, notamment l'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou les mutations de résistance au CAB/INI, n'étaient pas associées de façon significative à un EVC. Une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques clés suivantes, présentes à l'inclusion, a été associée à un risque accru d'EVC : mutations associées à une résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1 ou IMC ≥ 30 kg/m² (Tableau 15).

Tableau 15 : Résultats virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1 du VIH-1¹ et IMC ≥ 30 kg/m²

Caractéristiques à l'inclusion (nombre)	Succès virologique ²	Echec virologique confirmé (en %) ³
0	844 / 970 (87,0)	4 / 970 (0,4)
1	343 / 404 (84,9)	8 / 404 (2,0) ⁴
≥ 2	44 / 57 (77,2)	11 / 57 (19,3) ⁵

²³ L'échec virologique confirmé (EVC) était défini par 2 mesures consécutives d'ARN du VIH-1 dans le plasma ≥ 200 copies/mL après avoir observé une suppression < 200 copies/mL.

²⁴ Cutrell et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: A multivariable analysis. AIDS 2021, 35:1333–1342.

TOTAL (intervalle de confiance à 95 %)	1 231 / 1 431 (86,0) (84,1 % ; 87,8 %)	23 / 1 431 (1,6) ⁶ (1,0 % ; 2,4 %)
---	---	--

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

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

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

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

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

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

Chez les patients présentant au moins deux de ces facteurs de risque, la proportion de sujets ayant eu un EVC était plus élevée que celle observée chez les patients n'ayant aucun ou un seul facteur de risque, avec un EVC identifié chez 6/24 patients [25,0 % ; IC à 95% (9,8 % ; 46,7 %)] traités avec le schéma posologique tous les 2 mois et chez 5/33 patients [15,2 % ; IC à 95% (5,1 % ; 31,9 %)] traités avec le schéma posologique mensuel. » Ces résultats ont été inclus dans la rubrique du 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi des RCP de VOCABRIA (cabotégavir) et REKAMBYS (rilpivirine), afin qu'ils soient pris en compte avant de commencer un traitement avec CAB LP + RPV LP, tel que : « Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte des analyses multivariées qui montrent qu'une combinaison d'au moins 2 des caractéristiques suivantes à l'inclusion peut être associée à un risque accru d'échec virologique : mutations de résistance archivées à la rilpivirine, sous-type du VIH-1 A6/A1 ou IMC ≥ 30 kg/m². Les données disponibles suggèrent qu'un échec virologique survient plus souvent lorsque ces patients sont traités selon le schéma posologique tous les 2 mois par rapport au schéma posologique mensuel. Chez les patients ayant un historique incomplet ou incertain, sans analyses de résistance avant traitement, la prudence est recommandée en présence d'un IMC ≥ 30 kg/m² ou d'un sous-type du VIH-1 A6/A1 (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

6.3 Données de tolérance de l'étude clinique MOCHA

→ Effets indésirables fréquents

Dans l'ensemble des cohortes, l'événement indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté était la douleur au site d'injection, dont presque toutes étaient de Grade 1 ou 2 en intensité. Dans la Cohorte 2, deux patients ont eu des réactions au site d'injection de Grade 3 (un patient ayant eu une douleur au site d'injection de Grade 3 et un abcès au site d'injection de Grade 3). La majorité des réactions au site d'injection se sont résolues dans les 7 jours, toutes cohortes confondues.

Pour la Cohorte 1, les EI les plus fréquemment rapportés observés dans les deux sous-cohortes (≥3 patients au total dans l'une ou l'autre des sous-cohortes), en dehors des douleurs au site d'injection (n=9, 30% pour la cohorte 1C, et n=9, 36% pour la cohorte 1R), étaient la toux, la douleur oropharyngée et la congestion nasale.

Tableau 16 : Événements indésirables rapportés par au moins 3 participants – Cohorte 1 (Population traitée) – Semaine 16

EIs – Analyse à 16 semaines	Total Cohorte 1C (N=30) n (%)	Total Cohorte 1R (N=25) n (%)
Douleur au point d'injection	9 (30,0)	9 (36,0)
Toux	8 (26,7)	4 (16,0)
Douleur oropharyngée	5 (16,7)	4 (16,0)
Maux de tête	2 (6,7)	5 (20,0)

Congestion nasale	3 (10,0)	4 (16,0)
Augmentation de la pression artérielle	6 (20,0)	0
Hypertension	6 (20,0)	0
Rhinorrhée	1 (3,3)	3 (12,0)
Vomissements	1 (3,3)	3 (12,0)
Trouble de la muqueuse nasale	0	3 (12,0)
Nausées	0	3 (12,0)

Source : CSR de l'étude MOCHA, Table 14, page 63

Pour la Cohorte 2, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (par au moins 5 % des patients), en dehors des douleurs au site d'injection (n=48, 33 %), étaient la toux, les maux de tête, les infections des voies respiratoires supérieures, l'augmentation de la pression artérielle, la congestion nasale, la pyrexie et la rhinorrhée, ces deux derniers EIs ayant été ajoutés à la liste des EIs fréquents depuis la date de clôture des données de la semaine 24 (Tableau 17).

Tableau 17 : Événements indésirables rapportés par au moins 5% des patients – Cohorte 2 (Population traitée) – Semaine 24

EIs – Analyse à 24 semaine	Total Cohorte 2 (N=144) n (%)
Douleur au point d'injection	48 (33,3)
Toux	28 (19,4)
Augmentation de la pression artérielle	17 (11,8)
Maux de tête	16 (11,1)
Infections des voies respiratoires supérieures	16 (11,1)
Congestion nasale	16 (11,1)
Pyrexie	14 (9,7)
Augmentation de la pression artérielle systolique	13 (9,0)
Douleur oropharyngée	12 (8,3)
Rhinorrhée	11 (7,6)
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	9 (6,3)
COVID-19	9 (6,3)

Source : CSR de l'étude MOCHA – Analyse à 24 semaines, Table 16, page 66

➔ Événements indésirables graves (EIG)

1 EIG lié à l'intervention de l'étude (rapporté comme une réaction anaphylactique) a été observé entre l'analyse de la semaine 24 et l'analyse de la semaine 48, ce qui a conduit à l'arrêt définitif du traitement de l'étude.

De plus, 1 EIG de rhabdomyolyse signalée chez un patient de la Cohorte 2 était également un EI d'intérêt, considéré comme grave mais cet EI a été évalué comme n'étant pas lié au traitement de l'étude.

→ Autres EI graves

Dans la cohorte 1, 1 patient de la Cohorte 1C (Q8W) a eu 1 EIG non mortel de gastrite alcoolique hémorragique de Grade 3 (début : jour 92 ; durée : 2 jours). Cet EI a été évalué comme non lié au traitement.

Dans la cohorte 2 (données à 24 semaines), 2 patients ont eu un total de 4 EIG non mortels, qui n'ont pas été évalué comme liés au traitement : 1 cas de paludisme de Grade 3 (début : jour 234 ; durée : 15 jours) et 1 patient a eu 3 EIG, tous apparus au jour 522 de la semaine 74 soit une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine de Grade 4 (valeur CPK rapportée : 16 605 U/L [RR : 55-170 U/L]) et augmentation de l'aspartate aminotransférase de Grade 3 (ce qui ne constitue pas une évaluation en laboratoire requise par le protocole).

Dans la cohorte 2 (données à 48 semaines), entre l'analyse de la semaine 24 et l'analyse de la semaine 48, 2 patients (dont un ayant déjà rapporté un EIG dans l'analyse des données à 24 semaines) ont eu un total de 2 EIG non mortels, qui ont été évalué comme non liés au traitement. Un patient qui avait déjà signalé un événement de Grade 3 ou plus (paludisme) dans l'analyse de la semaine 24, a eu un EIG supplémentaire de fièvre typhoïde signalé avec le même début (jour 234 ; durée : 10 jours).

Un patient a eu un EIG de Grade 4 rapporté comme une réaction anaphylactique (début : jour 512 ; durée 2 jours). Une évaluation indépendante des détails de l'événement par le Comité de gestion clinique d'IMPAACT 2017 a estimé que l'événement ne correspondait pas à une réaction anaphylactique mais plutôt à une réaction post-injection.

Au total, 3 patients de la Cohorte 2 ont eu un total de 6 EIG (en tenant compte des données à 24 semaines).

→ Autres événement indésirables importants (EI ayant entraîné l'arrêt définitif de l'intervention de l'étude)

Dans la cohorte 1, 1 patient de la Cohorte 1R (Q4W) a définitivement interrompu le traitement de l'étude en raison d'un EI lié à l'intervention de l'étude. Ce patient a eu une hypersensibilité pendant la phase initiale de traitement par voie orale. Dans la cohorte 2 (données à 24 semaines), Aucun patient n'a eu d'EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement. A 48 semaines, bien que la base de données ne fasse état d'aucune interruption due à un EI, un patient a été interrompu en raison d'un EIG rapporté comme une réaction anaphylactique.

→ Événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été spécifiquement définis pour la bithérapie cabotégavir +rilpivirine (sous formes orale et à longue durée d'action) en tenant compte de leur pertinence pour la population cible, des données de sécurité issues des études précliniques et cliniques pour cabotégavir +rilpivirine (sous les deux formes), de l'étiquetage, en fonction des EI d'intérêt suivis par les autorités réglementaires, des associations connues avec d'autres inhibiteurs non nucléosidiques de l'intégrase (INI) approuvés, et/ou des exigences des autorités.

Les réactions identifiées comme EI d'intérêt particulier sont :

- Les réactions au site d'injection ;
- Les réactions post-injections ;
- Les réactions d'hypersensibilité ;
- Les éruptions cutanées ;
- Les troubles neuropsychiatriques ;
- La dépression ;

- L'anxiété ;
- Les troubles du sommeil ;
- Les crises d'épilepsie et événements semblables à des crises d'épilepsie ;
- La prise de poids ;
- La rhabdomyolyse.

L'ensemble de ces Els d'intérêt étaient de Grade ≤ 2 , à l'exception :

- 1 patient ayant eu une Rhabdomyolyse de Grade 4 accompagnée d'un EIG d'élévation du taux de CPK de Grade 4 (Cohorte 2),
- 1 patient ayant présenté une l'insomnie, de Grade 3 non grave lié au médicament (Cohorte 1C).

→ Les décès

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.