VOCABRIA

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

400 mg

Vocabria 400 mg, suspension injectable à libération prolongée

600 mg

Vocabria 600 mg, suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

400 mg

Chaque flacon de 2 mL contient 400 mg de cabotégravir.

600 mg

Chaque flacon de 3 mL contient 600 mg de cabotégravir.

Excipient à effet notoire :

400 mg

Chaque flacon de 2 mL contient 40 mg de polysorbate 20 (E432).

600 mg

Chaque flacon de 3 mL contient 60 mg de polysorbate 20 (E432).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable à libération prolongée.
Suspension de couleur blanche à rose pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Vocabria doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

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 cabotégravir afin d'évaluer la tolérance au cabotégravir (voir Tableau 1) ou peuvent initier directement les injections de cabotégravir (voir les recommandations posologiques mensuelles dans le Tableau 2 et tous les 2 mois dans le Tableau 3).

Posologie

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).

Tableau 1 Schéma posologique pour l'instauration par voie orale

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

[a] voir le Tableau 2 pour le schéma posologique des injections mensuelles et le Tableau 3 pour le schéma posologique des injections tous les 2 mois.

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.

Tableau 2 Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire mensuelle

	INJECTION D'INITIATION	**INJECTIONS D'ENTRETIEN**
Médicament	**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**
Vocabria	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.

Tableau 3 Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire une fois tous les 2 mois

	INJECTIONS D'INITIATION	INJECTIONS D'ENTRETIEN
Médicament	**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**
Vocabria	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.

Oubli de doses
Les patients qui manquent une visite programmée pour une injection doivent faire l'objet d'une ré-évaluation clinique afin de s'assurer que la reprise du traitement est appropriée. Voir les Tableaux 4 et 5 concernant les recommandations posologiques après une injection oubliée.

Oubli d'une injection mensuelle
Si un patient estime qu'il ne pourra pas se présenter à une visite programmée pour une injection dans les 7 jours qui suivent la date prévue, un traitement oral (un comprimé de cabotégravir 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg une fois par jour) peut être instauré pour remplacer jusqu'à 2 injections mensuelles consécutives. Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements antirétroviraux (ARV) pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1. Lorsque le traitement par voie orale dure plus de deux mois, un autre traitement oral est recommandé.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise un mois (+/-7 jours) après les dernières doses injectées de Vocabria et de rilpivirine. L'administration sous forme d'injection doit être reprise le dernier jour du traitement par voie orale, tel que recommandé dans le Tableau 4.

Tableau 4 Recommandations posologiques pour la reprise des injections de Vocabria après des injections manquées ou après un traitement par voie orale, pour les patients recevant une injection mensuelle

Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation
≤2 mois :	Poursuivre le schéma d'injection mensuelle de 400 mg dès que possible
>2 mois :	Réadministrer au patient la dose de 600 mg, puis poursuivre avec le schéma d'injection mensuelle de 400 mg.

Oubli d'une injection tous les 2 mois
Si un patient estime qu'il ne pourra pas se présenter à une visite programmée pour une injection de Vocabria dans les 7 jours qui suivent la date prévue, un traitement par voie orale (un comprimé de cabotégravir 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg une fois par jour) peut être instauré pour remplacer une visite d'injection tous les 2 mois. Des données limitées sont disponibles sur le relais par voie orale avec d'autres traitements ARV pleinement actifs (principalement à base d'INI), voir rubrique 5.1. Lorsque le traitement par voie orale dure plus de deux mois, un autre traitement oral est recommandé.

La première dose du traitement par voie orale doit être prise deux mois (+/- 7 jours) après les dernières doses injectées de cabotégravir et de rilpivirine. L'administration sous forme d'injection doit être reprise le dernier jour du traitement par voie orale, tel que recommandé dans le Tableau 5.

Tableau 5 Recommandations posologiques pour la reprise des injections de Vocabria après des injections manquées ou après un traitement par voie orale, pour les patients recevant une injection tous les 2 mois

Visite d'injection manquée	Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation (toutes les injections sont de 3 mL)
Injection 2	**≤2 mois**	Reprendre avec une injection de 600 mg dès que possible, puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	>2 mois	Réadministrer au patient la dose de 600 mg, suivie par une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
Injection 3 ou ultérieure	**≤3 mois**	Reprendre avec une injection de 600 mg dès que possible, puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	>3 mois	Réadministrer au patient la dose de 600 mg, suivie par une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

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

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥60 à <90 mL/min), modérée (clairance de la créatinine ≥30 à <60 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine ≥15 à <30 mL/min et non dialysés [voir rubrique 5.2]). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale en phase terminale sous hémodialyse. Dans la mesure où plus de 99% du cabotégravir se lie aux protéines, la dialyse ne devrait pas modifier l'exposition au cabotégravir. En cas d'administration chez un patient sous hémodialyse, le cabotégravir doit être utilisé avec précaution.

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Vocabria chez les enfants âgés de moins de 12 ans et les adolescents pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

Pour les instructions concernant l'administration, voir la rubrique « Instructions d'utilisation » de la notice. Ces instructions doivent être suivies attentivement lors de la préparation de la suspension injectable afin d'éviter les fuites.

Vocabria injectable doit toujours être co-administré avec la rilpivirine injectable. L'ordre des injections est sans importance.

Lors de l'administration de Vocabria injectable, les professionnels de santé doivent tenir compte de l'indice de masse corporelle (IMC) du patient afin de s'assurer que la longueur de l'aiguille est suffisante pour atteindre le muscle fessier.

Tenir le flacon fermement et l'agiter vigoureusement pendant 10 secondes. Retourner le flacon et vérifier la remise en suspension. Elle doit avoir un aspect homogène. Si la suspension n'est pas homogène, agiter à nouveau le flacon. Il est normal de voir de petites bulles d'air.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante avec la rifampicine, la rifapentine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de résistance suite à l'arrêt du traitement

Afin de réduire le risque d'émergence de résistance virale, il est essentiel d'instaurer un autre traitement antirétroviral pleinement actif au plus tard un mois après la dernière injection de Vocabria en cas d'administration tous les mois ou au plus tard deux mois après la dernière injection de Vocabria en cas d'administration tous les 2 mois.

En cas de suspicion d'échec virologique, un autre traitement doit être instauré dès que possible.

Propriétés liées à l'action prolongée de Vocabria injectable

Des concentrations résiduelles de cabotégravir peuvent persister dans la circulation systémique des patients pendant une période prolongée (jusqu'à 12 mois voire plus); c'est pourquoi les médecins doivent tenir compte des caractéristiques liées à la libération prolongée de Vocabria injectable en cas d'arrêt du médicament (voir rubriques 4.5, 4.6, 4.7 et 4.9).

Caractéristiques à l'inclusion associées à un échec virologique

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

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Les réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) : le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportées très rarement en association avec un traitement par cabotégravir.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire
l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de telles réactions, le cabotégravir doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou une NET en utilisant du cabotégravir, le traitement par cabotégravir ne doit jamais être réintroduit chez ce patient.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec des inhibiteurs d'intégrase dont le cabotégravir. Ces réactions étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique. Vocabria et les autres médicaments suspectés doivent être arrêtés immédiatement, dès l'apparition de signes ou symptômes d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie ou angio-oedème). L'état clinique, y compris les transaminases, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré (Voir rubriques 4.2, Propriétés liées à l'action prolongée de Vocabria injectable, 4.8 et 5.1).

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité a été rapportée chez un nombre limité de patients recevant Vocabria avec ou sans maladie hépatique préexistante connue (voir rubrique 4.8). La phase d'instauration par voie orale du cabotégravir a été effectuée dans les études cliniques afin d'identifier les patients susceptibles de présenter un risque d'hépatotoxicité.
La surveillance du bilan hépatique est recommandée et le traitement par Vocabria doit être arrêté en cas de suspicion d'hépatotoxicité (voir Propriétés liées à l'action prolongée de Vocabria injectable).

Co-infection par le VHB/VHC

Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ont été exclus des études sur Vocabria. Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par Vocabria chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. Les médecins doivent se reporter aux recommandations actuelles de traitement pour la prise en charge de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B.
Des données limitées sont disponibles chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C. La surveillance de la fonction hépatique est recommandée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C.

Interactions avec d'autres médicaments

La prescription de Vocabria injectable avec des médicaments susceptibles de réduire son exposition doit se faire avec prudence (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de Vocabria injectable avec la rifabutine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (tels que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Vocabria ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Excipients

Ce médicament contient du polysorbate 20 (voir rubrique 2), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Vocabria injectable est indiqué en association avec la rilpivirine injectable dans le traitement de l'infection par le VIH-1 ; par conséquent, l'information produit de la rilpivirine injectable doit être consultée afin de connaître les interactions associées.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du cabotégravir

Le cabotégravir est principalement métabolisé par l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT) 1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de l'UGT1A1 ou de l'UGT1A9 devraient diminuer les concentrations plasmatiques de cabotégravir, entraînant ainsi un manque d'efficacité (voir rubrique 4.3 et tableau 6 ci-dessous). Chez les métaboliseurs lents de l'UGT1A1, ce qui représente une inhibition clinique maximale de l'UGT1A1, les valeurs moyennes de l'ASC, la Cmax et la C_{tau} du cabotégravir oral ont été majorées jusqu'à 1,5 fois. L'impact d'un inhibiteur de l'UGT1A1 peut être légèrement plus prononcé ; cependant, compte tenu des marges de sécurité du cabotégravir, cette augmentation ne devrait pas être cliniquement pertinente. Par conséquent, aucun ajustement posologique de Vocabria n'est recommandé en présence d'inhibiteurs de l'UGT1A1 (par exemple, atazanavir, erlotinib, sorafenib).

Le cabotégravir est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ; toutefois, en raison de sa haute perméabilité, aucune modification de l'absorption n'est attendue en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP.

Effet du cabotégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vivo, le cabotégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du cytochrome P450 (CYP) 3A4. *In vitro*, le cabotégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4.

In vitro, le cabotégravir a inhibé les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 (CI_{50} = 0,81 µM) et OAT3 (CI_{50} = 0,41 µM). Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante avec des médicaments substrats de l'OAT1 ou 3 à marge thérapeutique étroite (par exemple, le méthotrexate).

Vocabria injectable et la rilpivirine injectable sont destinés à être utilisés comme schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1 et ne doivent pas être administrés avec d'autres médicaments antirétroviraux destinés au traitement du VIH. Les informations suivantes concernant les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments antirétroviraux sont fournies dans les cas où les injections de Vocabria et de rilpivirine sont arrêtées et l'initiation d'un autre traitement antiviral est nécessaire (voir rubrique 4.4). D'après le profil d'interaction médicamenteuse clinique et *in vitro*, le cabotégravir ne devrait pas modifier les concentrations des autres médicaments antirétroviraux, notamment les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs d'intégrase, les inhibiteurs d'entrée ou l'ibalizumab.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le cabotégravir injectable. Les données d'interaction médicamenteuse fournies dans le Tableau 6 sont issues d'études sur le cabotégravir oral (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification, « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps , « C_{max} » signifie la concentration maximale observée, « Cт » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre deux prises).

Tableau 6 Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	**Interaction** **Variation de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant la co-administration**
Médicaments antiviraux contre le VIH-1		
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 1% C_{max} ↑ 4% C_T ↔ 0%	L'étravirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique de Vocabria n'est nécessaire lors de l'initiation des injections après utilisation d'étravirine.
Inhibiteur non- nucléosidique de la transcriptase inverse : Rilpivirine	Cabotégravir ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_T ↑ 14% Rilpivirine ↔ ASC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% C_T ↓ 8%	La rilpivirine n'a pas modifié de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. Aucune adaptation posologique de Vocabria injectable n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec la rilpivirine.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Cabotégravir ↓	Les inducteurs métaboliques sont susceptibles de diminuer de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antimycobactériens		
Rifampicine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	La rifampicine a diminué de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir, ce qui est susceptible d'entraîner une perte de l'effet thérapeutique. Les recommandations posologiques en cas d'administration concomitante de Vocabria avec la rifampicine n'ont pas été établies et l'administration concomitante de Vocabria avec la rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifapentine	Cabotégravir ↓	La rifapentine est susceptible de diminuer de façon significative la concentration plasmatique de cabotégravir. L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Rifabutine	Cabotégravir ↓ ASC ↓ 21% C_{max} ↓ 17% C_T ↓ 26%	La rifabutine est susceptible de diminuer la concentration plasmatique de cabotégravir. L'utilisation concomitante doit être évitée.
Contraceptifs oraux		
Éthinylestradiol (EE) et lévonorgestrel (LNG)	EE ↔ ASC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% C_T ↔ 0% LNG ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 5% C_T ↑ 7%	Le cabotégravir n'a pas modifié de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Vocabria.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du cabotégravir chez la femme enceinte. L'effet de Vocabria sur la grossesse chez la femme est inconnu.

Le cabotégravir n'a pas été tératogène lors des études chez les rates et les lapines gravides, mais des expositions supérieures à la dose thérapeutique ont montré une toxicité sur la reproduction chez l'animal (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces données pour la grossesse chez la femme n'est pas connue.

Vocabria injectable n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Le cabotégravir a été détecté dans la circulation systémique jusqu'à 12 mois voire plus après une injection (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Sur la base des données obtenues chez l'animal, il est attendu que le cabotégravir soit excrété dans le lait maternel, bien que cela n'ait pas été confirmé chez l'Homme. Le cabotégravir est susceptible d'être présent dans le lait maternel jusqu'à 12 mois voire plus après la dernière injection de cabotégravir.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant les effets du cabotégravir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du cabotégravir sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses, une fatigue et une somnolence ont été rapportées au cours du traitement par Vocabria injectable. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Vocabria injectable doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les réactions au site d'injection, les céphalées et la fièvre[5].
Les SCAR : SSJ et NET, ont été rapportées en association avec un traitement par cabotégravir (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les EI identifiés pour le cabotégravir ou la rilpivirine sont listés dans le Tableau 7 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 7 Tableau récapitulatif des effets indésirables[1]

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'évènements 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).

Description de certains effets indésirables

Réactions locales au site d'injection (RSI)
Jusqu'à 1% des sujets ont arrêté le traitement par Vocabria plus rilpivirine en raison de RSI. Lors de l'administration mensuelle, jusqu'à 84% des sujets ont rapporté des réactions au site d'injection; sur 30393 injections, 6815 RSI ont été rapportées. Lors de l'administration tous les 2 mois, 76% des patients ont rapporté des réactions au site d'injection; sur 8470 injections, 2507 RSI ont été rapportées.

Les réactions étaient généralement d'intensité légère (grade 1, 70% - 75% des sujets) ou modérée (grade 2, 27% - 36% des sujets). 3 à 4% des sujets ont présenté des RSI sévères (grade 3). La durée médiane de l'ensemble des RSI était de 3 jours. Le pourcentage de sujets ayant rapporté des RSI a diminué au fil du temps.

Augmentation du poids corporel
À la semaine 48, les sujets participant aux études FLAIR et ATLAS, qui recevaient l'association Vocabria plus rilpivirine, ont pris en médiane 1,5 kg alors que les patients ayant continué leur traitement antirétroviral en cours (TAC) ont pris en médiane 1 kg (analyse groupée). Dans chaque étude FLAIR et ATLAS, la prise de poids médiane dans les bras Vocabria plus rilpivirine était respectivement de 1,3 kg et 1,8 kg, alors qu'elle était de 1,5 kg et 0,3 kg dans les bras TAC.

À la semaine 48 dans l'étude ATLAS-2M, la prise de poids médiane était de 1,0 kg dans les 2 bras qui recevaient Vocabria plus rilpivirine en administration mensuelle ou tous les deux mois.

Modifications des tests biologiques
De faibles augmentations non progressives de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées avec le traitement par Vocabria plus rilpivirine. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents, car ils reflètent probablement une compétition entre le cabotégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie de clairance commune (UGT1A1).

Des transaminases augmentées (ALAT/ASAT) ont été observées chez les sujets recevant Vocabria plus rilpivirine au cours des études cliniques. Ces élévations étaient principalement imputables à une hépatite virale aiguë. Quelques sujets sous traitement oral ont présenté des élévations des transaminases attribuées à une suspicion d'hépatotoxicité médicamenteuse ; ces changements ont été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

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

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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage de Vocabria. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate, si nécessaire.

Il est établi que le cabotégravir se lie fortement aux protéines plasmatiques ; c'est pourquoi il est peu probable que le médicament puisse être éliminé de l'organisme par dialyse. La prise en charge d'un surdosage avec Vocabria injectable doit tenir compte de l'exposition prolongée au médicament après une injection.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, inhibiteurs d'intégrase, Code ATC : J05AJ04.

Mécanisme d'action

Le cabotégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro
Le cabotégravir a montré une activité antivirale contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage avec des valeurs de la concentration moyenne de cabotégravir nécessaire pour réduire la réplication virale de 50% (CE_{50}) de 0,22 nM dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), 0,74 nM dans les cellules 293T et 0,57 nM dans les cellules MT-4. Le cabotégravir a montré une activité antivirale *in vitro* contre un panel de 24 isolats cliniques du VIH-1 (trois isolats de chacun des sous-types du groupe M [A, B, C, D, E, F et G] et 3 isolats du groupe O) avec des valeurs de CE_{50} allant de 0,02 nM à 1,06 nM dans le cas du VIH-1. Les valeurs de CE_{50} du cabotégravir pour trois isolats cliniques du VIH-2 allaient de 0,10 nM à 0,14 nM. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les patients infectés par le VIH-2.

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments
Aucun médicament à l'activité intrinsèque anti-VIH n'a été antagoniste de l'activité antirétrovirale du cabotégravir (des analyses ont été menées *in vitro* en association avec la rilpivirine, la lamivudine, le ténofovir et l'emtricitabine).

Résistance in vitro
Isolement du VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes : Aucun virus ayant multiplié la CE_{50} du cabotégravir par plus de 10 fois n'a été constaté après 112 jours en milieux de culture de la souche IIIB. Les mutations suivantes de l'intégrase (IN) sont apparues après le passage d'un virus VIH-1 de type sauvage (avec polymorphisme T124A) en présence de cabotégravir : Q146L (indice de résistance (« *fold change* » = FC) : 1,3 - 4,6), S153Y (FC : 2,8 - 8,4) et I162M (FC = 2,8). Comme mentionné ci-dessus, la détection de T124A correspond à la sélection d'un variant minoritaire préexistant n'ayant pas de sensibilité différentielle au cabotégravir. Aucune substitution d'acide aminé dans la région de l'intégrase n'a été sélectionnée avec la souche NL-432 (VIH-1 de type sauvage) en présence de 6,4 nM de cabotégravir jusqu'au jour 56.

Parmi les différents mutants, le FC le plus élevé a été observé avec les mutants contenant Q148K ou Q148R. Les mutations E138K/Q148H ont entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 0,92, mais les mutations E138K/Q148R ont entraîné une diminution d'un facteur 12 et les mutations E138K/Q148K une diminution d'un facteur 81. Les mutations G140C/Q148R et les mutations G140S/Q148R ont respectivement entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 22 et 12. Même si la mutation N155H n'a pas modifié la sensibilité au cabotégravir, les mutations N155H/Q148R ont entraîné une diminution de la sensibilité au cabotégravir d'un facteur 61. Les autres mutants ayant entraîné un FC allant de 5 à 10 sont : T66K/L74M (FC = 6,3), G140S/Q148K (FC = 5,6), G140S/Q148H (FC = 6,1) et E92Q/N155H (FC = 5,3).

Résistance in vivo
Le nombre de sujets ayant répondu au critère d'échec virologique confirmé (EVC) était faible dans les essais FLAIR et ATLAS (données groupées). Dans l'analyse groupée, il y a eu 7 EVC dans le bras cabotégravir plus rilpivirine (7/591, 1,2%) et 7 EVC dans le bras recevant le traitement antirétroviral en cours (7/591, 1,2%). Les trois patients ayant présenté un EVC sous cabotégravir plus rilpivirine dans l'essai FLAIR, pour lesquels les données de résistance étaient disponibles, étaient porteurs d'un sous-type A1. En outre, 2 des 3 patients ayant présenté un EVC ont développé pendant le traitement une substitution Q148R associée à une résistance aux inhibiteurs d'intégrase alors qu'un patient a présenté une substitution G140R avec une sensibilité phénotypique réduite au cabotégravir. Les 3 patients ayant développé un EVC présentaient une substitution associée à une résistance à la rilpivirine : K101E, E138E/A/K/T ou E138K, et deux des trois sujets ont présenté une sensibilité phénotypique réduite à la rilpivirine. Dans l'étude ATLAS, les 3 patients en EVC étaient porteurs d'un sous-type A, A1 et AG. L'un des trois patients en EVC était porteur de la substitution N155H associée à une résistance aux INI lors de l'échec avec une sensibilité phénotypique réduite au cabotégravir. Les trois patients en EVC étaient porteurs d'une substitution associée à une résistance à la rilpivirine lors de l'échec : E138A, E138E/K ou E138K, et ont présenté une sensibilité phénotypique réduite à la rilpivirine. Chez deux de ces trois patients en EVC, les substitutions associées à une résistance à la rilpivirine observées lors de l'échec avaient également été observées à l'inclusion dans l'ADN du VIH-1 des PBMC. Le septième patient en EVC (étude FLAIR) n'a jamais reçu d'injection.

Les substitutions associées à une résistance au cabotégravir injectable à action prolongée, observées dans les essais ATLAS et FLAIR (données groupées), étaient G140R (n = 1), Q148R (n = 2) et N155H (n = 1).

Dans l'étude ATLAS-2M, 10 sujets ont répondu au critère d'EVC à la semaine 48 : 8 sujets (1,5%) dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines et 2 sujets (0,4%) dans le bras recevant le traitement toutes les 4 semaines. Huit sujets ont répondu au critère d'EVC à la semaine 24 ou avant.

Dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines, 5 sujets étaient porteurs à l'inclusion de mutations associées à une résistance à la rilpivirine : Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A ou E138E/A et 1 sujet était porteur d'une mutation de résistance au cabotégravir, G140G/R (en plus de la mutation associée à la résistance à la rilpivirine : Y188Y/F/H/L ci-dessus). Lors de l'évaluation de la suspicion d'échec virologique (SEV) dans le bras recevant le traitement toutes les 8 semaines, 6 sujets étaient porteurs de mutations associées à une résistance à la rilpivirine, dont 2 sujets ayant développé la mutation K101E et 1 sujet la mutation E138E/K lors de la SEV par rapport à l'analyse des résistances archivées à l'inclusion. Le FC de la rilpivirine était supérieur à la valeur seuil biologique pour 7 sujets et allait de 2,4 à 15. Cinq des 6 sujets porteurs de substitutions associées à une résistance à la rilpivirine étaient également porteurs de substitutions associées à une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase (INI) : N155H (n=2), Q148R, Q148Q/R+N155N/H (n=2). La substitution L74I associée aux INI a été observée chez 4 sujets sur 7. Le génotypage et le phénotypage de l'intégrase a échoué pour un sujet et le phénotype du cabotégravir était indisponible pour un autre sujet. Les FC pour les sujets recevant le traitement toutes les 8 semaines allaient de 0,6 à 9,1 pour le cabotégravir, de 0,8 à 2,2 pour le dolutégravir et de 0,8 à 1,7 pour le bictégravir.

Dans le bras recevant le traitement toutes les 4 semaines, aucun sujet ne présentait de substitution associée à une résistance à la rilpivirine ou aux INI à l'inclusion. Un sujet a présenté la substitution G190Q associée aux INNTI, en association avec le polymorphisme V189I associé aux INNTI. Lors de l'évaluation de la SEV, un sujet a développé en cours de traitement des mutations associées à une résistance à la rilpivirine (mutations K101E + M230L) et un 2ème a conservé les substitutions associées aux INNTI G190Q + V189I en plus de l'émergence de la mutation V179V/I. Les deux sujets présentaient une sensibilité phénotypique réduite à la rilpivirine. Les deux sujets étaient également porteurs lors de la SEV de mutations associées à une résistance aux INI : Q148R + E138E/K ou N155N/H et 1 sujet présentait une réduction de la sensibilité au cabotégravir. Aucun des deux sujets n'était porteur de la substitution L74I associée aux INI. Les FC pour les sujets recevant le traitement toutes les 4 semaines étaient de 1,8 et 4,6 pour le cabotégravir, de 1,0 et 1,4 pour le dolutégravir et de 1,1 et 1,5 pour le bictégravir.

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes

L'efficacité de l'association cabotégravir plus rilpivirine a été évaluée dans le cadre de deux études de non-infériorité de Phase III, randomisées, multicentriques, contrôlées par comparateur actif, en ouvert et à groupes parallèles (études FLAIR [201584] et ATLAS [201585]). L'analyse principale a été effectuée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Patients virologiquement contrôlés (sous traitement antérieur à base de dolutégravir depuis 20 semaines)
Dans l'étude FLAIR, 629 sujets infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral (ART) ont reçu un traitement à base de dolutégravir, un INI, pendant 20 semaines (soit dolutégravir/abacavir/lamivudine soit dolutégravir plus 2 autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse si les sujets étaient HLA-B*5701 positifs). Les sujets contrôlés virologiquement (ARN du VIH-1 <50 copies par mL, n = 566) ont été randomisés (1:1) pour recevoir l'association cabotégravir plus rilpivirine ou poursuivre le traitement antirétroviral en cours (TAC). Les sujets randomisés pour recevoir l'association cabotégravir plus rilpivirine ont débuté le traitement par une phase orale consistant en un comprimé de cabotégravir 30 mg plus un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines, suivie du traitement par cabotégravir injectable (mois 1: injection de 600 mg ; mois 2 et suivants: injection de 400 mg) plus injection de rilpivirine (mois 1: injection de 900 mg ; mois 2 et suivants: injection de 600 mg) une fois par mois pendant 44 semaines supplémentaires. Cette étude a été étendue à 96 semaines.

Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement antirétroviral antérieur depuis au moins 6 mois)
Dans l'étude ATLAS, 616 sujets infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, et virologiquement contrôlés (pendant au moins 6 mois ; taux d'ARN du VIH-1 <50 copies par mL) ont été randomisés (1:1) et ont reçu l'association cabotégravir plus rilpivirine ou ont poursuivi le TAC. Les sujets randomisés pour recevoir l'association cabotégravir plus rilpivirine ont débuté le traitement par une phase orale consistant en un comprimé de cabotégravir 30 mg plus un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines, suivie du traitement par cabotégravir injectable (mois 1: injection de 600 mg ; mois 2 et suivants: injection de 400 mg) plus injection de rilpivirine (mois 1: injection de 900 mg ; mois 2 et suivants: injection de 600 mg) tous les mois pendant 44 semaines supplémentaires. Dans l'étude ATLAS, 50%, 17% et 33% des sujets ont reçu respectivement un INNTI, un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur d'intégrase (INI) comme 3ème agent à l'inclusion avant la randomisation et ceci de façon similaire entre les bras de traitement.

Données groupées
À l'inclusion, dans l'analyse groupée des deux études pivots pour le bras recevant l'association cabotégravir plus rilpivirine, l'âge médian des sujets était de 38 ans, 27% étaient des femmes, 27% étaient non-caucasiens, 1% étaient âgés de ≥ 65 ans et 7% présentaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.

Le critère d'évaluation principal pour les deux études était la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E).

Dans une analyse groupée des deux études pivots, l'association cabotégravir plus rilpivirine était non inférieure au TAC en ce qui concerne la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 c/mL (1,9% et 1,7%, respectivement) à la semaine 48. La différence ajustée entre les traitements par cabotégravir plus rilpivirine et TAC (0,2 ; IC à 95% : -1,4 ; 1,7) pour l'analyse groupée a satisfait au critère de non-infériorité (borne supérieure de l'IC à 95% inférieure à 4%).

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats de la semaine 48 (incluant les résultats selon les caractéristiques principales à l'inclusion) des études FLAIR et ATLAS sont présentés dans les Tableaux 8 et 9.

Tableau 8 Réponses virologiques obtenues avec les traitements randomisés des études FLAIR et ATLAS à 48 semaines (analyse snapshot)

	FLAIR		ATLAS		Données groupées	
	Cabotégravir + RPV N = 283	**TAC N = 283**	**Cabotégravir + RPV N = 308**	**TAC N = 308**	**Cabotégravir + RPV N = 591**	**TAC N = 591**
ARN du VIH-1 ≥50 copies/mL†, n (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Différence entre les traitements (%) (IC à 95%)*	-0,4 (-2,8 ; 2,1)		0,7 (-1,2 ; 2,5)		0,2 (-1,4 ; 1,7)	
ARN du VIH-1 <50 copies/mL, n (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Différence entre les traitements (%) (IC à 95%)*	0,4 (-3,7 ; 4,5)		-3,0 (-6,7 ; 0,7)		-1,4 (-4,1 ; 1,4)	
Absence de données virologiques à 48 semaines, n (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Raisons						
Sortie de l'étude ou arrêt du médicament à l'étude en raison d'un évènement indésirable ou du décès, n (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Sortie de l'étude ou arrêt du médicament à l'étude pour d'autres raisons, n (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Données manquantes dans l'intervalle de l'analyse, mais poursuite de l'étude, n (%)	0	0	0	0	0	0

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.
N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance ; TAC = traitement antirétroviral en cours.

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

Caractéristiques à l'inclusion		Données groupées des études FLAIR et ATLAS	
		Cabotégravir + RPV N = 591 n/N (%)	**TAC N = 591 n/N (%)**
CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm^3)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	≥350 à <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Sexe	Hommes	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Femmes	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Origine ethnique	Caucasienne	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Afro-américaine/ africaine	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatique/autre	0/52	0/48
IMC	<30 kg/m^2	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥30 kg/m^2	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Âge (ans)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Traitement antiviral à l'inclusion lors de la randomisation	IP	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	INNTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

IMC = indice de masse corporelle
IP = inhibiteur de protéase
INI = inhibiteur de l'intégrase
INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

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

Semaine 96 de l'étude FLAIR
Dans l'étude FLAIR, les résultats à la semaine 96 sont restés cohérents avec ceux obtenus à la semaine 48. La proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 c/mL dans le bras cabotégravir plus rilpivirine (n = 283) et dans le bras TAC (n = 283) était respectivement de 3,2% et 3,2% (différence ajustée entre les traitements par cabotégravir plus rilpivirine et TAC [0,0 ; IC à 95% : -2,9 ; 2,9]). La proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 <50 c/mL dans le bras cabotégravir plus rilpivirine et dans le bras TAC était respectivement de 87% et 89 % (différence ajustée entre les traitements par cabotégravir plus rilpivirine et TAC [-2,8 ; IC à 95% : -8,2 ; 2,5]).

Injection directe versus instauration par voie orale à la Semaine 124 de l'étude FLAIR.
Dans l'étude FLAIR, une évaluation de la sécurité et de l'efficacité a été réalisée à la Semaine 124 pour les patients choisissant de passer (à la Semaine 100) de l'abacavir/dolutégravir/lamivudine à cabotégravir plus rilpivirine dans la Phase d'Extension. Les sujets avaient la possibilité de changer de traitement avec ou sans phase d'instauration orale, conduisant à un groupe instauration orale (OLI) (n=121) et un groupe injection directe (DTI) (n=111).

À la Semaine 124, la proportion de sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL était de 0,8% et de 0,9% pour les groupes instauration orale et injection directe, respectivement. Les taux de suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 c/mL) étaient similaires dans les groupes OLI (93,4 %) et DTI (99,1 %).

Administration tous les deux mois
Patients virologiquement contrôlés (stables sous traitement antirétroviral antérieur depuis au moins 6 mois)
L'efficacité et la sécurité de cabotégravir injectable administré tous les 2 mois ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase IIIb de non-infériorité, randomisée, multicentrique, en ouvert et à groupes parallèles (étude ATLAS-2M [207966]). L'analyse principale a été effectuée une fois que tous les sujets avaient effectué la visite de la semaine 48 ou arrêté l'étude prématurément.

Dans l'étude ATLAS-2M, 1 045 sujets infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et virologiquement contrôlés, ont été randomisés (1:1) et ont reçu le traitement injectable cabotégravir plus rilpivirine administré soit tous les 2 mois soit tous les mois. Les sujets qui recevaient initialement un traitement autre que cabotégravir/rilpivirine ont reçu le traitement d'instauration par voie orale comprenant un comprimé de cabotégravir 30 mg et un comprimé de rilpivirine 25 mg, une fois par jour, pendant au moins 4 semaines. Les sujets randomisés pour recevoir les injections mensuelles de cabotégravir (mois 1: injection de 600 mg ; mois 2 et suivants: injection de 400 mg) et les injections de rilpivirine (mois 1:

injection de 900 mg ; mois 2 et suivants: injection de 600 mg) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Les sujets randomisés pour recevoir les injections de cabotégravir tous les 2 mois (injection de 600 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) et les injections de rilpivirine (injection de 900 mg aux mois 1, 2, 4 et tous les 2 mois par la suite) ont reçu le traitement pendant 44 semaines supplémentaires. Avant la randomisation, 63%, 13% et 24% des sujets avaient reçu l'association cabotégravir plus rilpivirine respectivement pendant 0 semaine, 1 à 24 semaines et >24 semaines.

À l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 42 ans, 27% étaient des femmes, 27% étaient non-caucasiens, 4% étaient âgés de ≥65 ans et 6% présentaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement.
Le critère d'évaluation principal pour l'étude ATLAS-2M était la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 copies/mL à la semaine 48 (algorithme Snapshot pour la population ITT-E).

Dans l'étude ATLAS-2M, l'administration tous les 2 mois de cabotégravir et rilpivirine était non inférieure à l'administration mensuelle de cabotégravir et rilpivirine en ce qui concerne la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 c/mL (1,7% et 1,0%, respectivement) à la semaine 48. La différence ajustée entre les traitements par cabotégravir et rilpivirine administrés tous les 2 mois et tous les mois (0,8 ; IC à 95% : -0,6 ; 2,2) a satisfait au critère de non-infériorité (borne supérieure de l'IC à 95% inférieure à 4%).

Tableau 10 Réponses virologiques obtenues avec les traitements randomisés de l'étude ATLAS-2M à 48 semaines (analyse snapshot)

	Administration tous les 2 mois (1 fois/8 semaines)	**Administration mensuelle (1 fois/4 semaines)**
	N = 522 (%)	**N = 523 (%)**
ARN du VIH-1 ≥50 copies/mL†, n (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Différence entre les traitements (%) (IC à 95%)*	0,8 (-0,6 ; 2,2)	
ARN du VIH-1 <50 copies/mL, n (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Différence entre les traitements (%) (IC à 95%)*	0,8 (-2,1 ; 3,7)	
Absence de données virologiques à 48 semaines, n (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Raisons :		
Sortie de l'étude en raison d'évènement indésirable ou du décès, n (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Sortie de l'étude pour d'autres raisons, n (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Données manquantes dans l'intervalle de l'analyse, mais poursuite de l'étude, n (%)	0	0

* Ajusté en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
† Sont inclus : les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité ou qui ont arrêté le traitement alors qu'ils n'étaient pas contrôlés virologiquement.
N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement ; IC = intervalle de confiance ;
TAC = traitement antirétroviral en cours.

Tableau 11 Proportion de sujets ayant présenté un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques principales à l'inclusion (snapshot des résultats)

Caractéristiques à l'inclusion		Nombre de sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 ≥50 c/mL/nombre total évalué (%)	
		Administration tous les deux mois (1 fois/8 semaines)	**Administration mensuelle (1 fois/4 semaines)**
CD4+ à l'inclusion (cellules/mm^3)	<350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	350 à <500	1/96 (1,0)	0/ 89
	≥500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Sexe	Hommes	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Femmes	5/137 (3,5)	0/143
Origine ethnique	Caucasienne	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Non-caucasienne	4/152 (2,6)	0/130
	Afro-américaine/africaine	4/101 (4,0)	0/ 90
	Non afro-américaine/sans origine africaine	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
IMC	<30 kg/m^2	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥30 kg/m^2	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Âge (ans)	<35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 à <50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Exposition antérieure à CAB/RPV	Aucune	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1 - 24 semaines	3/69 (4,3)	0/68
	>24 semaines	1/126 (0,8)	0/128

IMC = indice de masse corporelle

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

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

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

Analyses post-hoc
Des analyses multivariées des études de phase 3 groupées (ATLAS jusqu'à 96 semaines, FLAIR jusqu'à 124 semaines et ATLAS-2M jusqu'à 152 semaines) ont examiné l'influence de divers facteurs sur le risque d'EVC. L'analyse des caractéristiques à l'inclusion (ACI) a examiné les caractéristiques des participants et les caractéristiques virologiques à l'inclusion ainsi que le schéma posologique ; et l'analyse multivariée (AMV) a

inclus les caractéristiques à l'inclusion et a intégré les concentrations plasmatiques attendues du médicament post-inclusion en cas d'EVC, à l'aide d'un modèle de régression avec une procédure de sélection de variables. Sur un total de 4291 personnes-années, le taux d'incidence non ajusté des EVC était de 0,54 pour 100 personnes-années ; 23 EVC ont été rapportés (1,4% des 1651 individus 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/m^2, p=0,01) étaient associés à un EVC. D'autres variables, incluant le schéma d'administration toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines, le sexe féminin ou des mutations de résistance au CAB/INI n'étaient pas significativement associées 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: des mutations de résistance à la rilpivirine, le sous-type A6/A1 du VIH-1 ou l'IMC ≥ 30 kg/m^2 (voir tableau 12).

Tableau 12 Réponses virologiques selon la présence des caractéristiques clés à l'inclusion : mutations de résistance à la rilpivirine, sous-type A6/A1[1] et IMC ≥30 kg/m^2

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

[1] Classification du sous-type A1 ou A6 du VIH-1 basée sur le panel de la Bibliothèque nationale de Los Alamos issu de la base de données de séquences du VIH (Juin 2020)
[2] Basé sur 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 par deux mesures consécutives d'ARN du VIH ≥200 copies/mL.
[4] Valeur prédictive positive (VPP) <2%; 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 avec toutes les covariables non manquantes pour les caractéristiques à l'inclusion (sur un total de 1651 individus)

Chez les patients présentant au moins deux de ces facteurs de risque, la proportion de sujets ayant eu un EVC était plus élevée que celle observée chez les patients n'ayant aucun ou un seul facteur de risque, avec un EVC identifié chez 6/24 patients [25,0%, IC à 95% (9,8% ; 46,7%)] traités avec le schéma posologique tous les 2 mois et chez 5/33 patients [15,2%, IC à 95% (5,1% ; 31,9%)] traités avec le schéma posologique mensuel.

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

Population pédiatrique
La sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) du cabotégravir injectable à longue durée d'action en association avec la rilpivirine injectable à longue durée d'action chez les adolescents, ont été évaluées dans le cadre d'une étude en cours de Phase I/II, multicentrique, menée en ouvert et non comparative : MOCHA (IMPAACT 2017).

Dans la Cohorte 2 de cette étude, 144 adolescents virologiquement contrôlés avaient arrêté leur traitement par une association d'antirétroviraux avant l'étude et ont reçu du cabotégravir 30 mg en comprimé et de la rilpivirine 25 mg en comprimé une fois par jour pendant au moins 4 semaines, suivis d'injections intramusculaires de cabotégravir (mois 1 et 2 : 600 mg, puis 600 mg tous les 2 mois) et d'injections intramusculaires de rilpivirine (mois 1 et 2 : 900 mg, puis 900 mg tous les 2 mois) tous les 2 mois.

A l'inclusion, l'âge médian des participants était de 15,0 ans, le poids médian était de 48,5 kg (écart : 35,2 ; 100,9), l'IMC médian était de 19,5 kg/m^2 (écart : 16,0 ; 34,3), 51,4 % étaient des femmes, 98,6 % n'étaient pas caucasiens, et 4 participants avaient un nombre de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3.

L'activité antivirale a été évaluée comme un critère secondaire, avec 139 participants sur 144 (96,5 %) (algorithme snapshot) étant restés virologiquement contrôlés (valeur de l'ARN plasmatique du VIH-1 <50 copies/mL) à la Semaine 24.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec cabotégravir comprimés pelliculés et suspension injectable à libération prolongée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le VIH-1. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Adultes

Les propriétés pharmacocinétiques du cabotégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du cabotégravir est modérée à élevée. Chez les sujets infectés par le VIH participant aux études de phase III, le coefficient de variabilité inter-individuelle CVb% pour la C_{tau} se situait entre 39 et 48%. Une plus grande variabilité inter-individuelle allant de 41% à 89% a été observée avec l'administration d'une dose unique de cabotégravir injectable à longue durée d'action.

Tableau 13 Paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour, et suite aux injections intramusculaires d'initiation et d'entretien, mensuelles ou tous les 2 mois chez les participants adultes

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5ème ; 95ème percentile)[a]		
		$ASC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{tau} (µg/mL)
Instauration orale[c]	30 mg une fois par jour	145 (93,5 ; 224)	8,0 (5,3 ; 11,9)	4,6 (2,8 ; 7,5)
Injection d'initiation[d]	Dose initiale de 600 mg IM	1591 (714 ; 3 245)	8,0 (5,3 ; 11,9)	1,5 (0,65 ; 2,9)
Injection mensuelle[e]	400 mg IM une fois par mois	2415 (1 494 ; 3 645)	4,2 (2,5 ; 6,5)	2,8 (1,7 ; 4,6)
Injection tous les 2 mois[e]	600 mg IM tous les 2 mois	3764 (2 431 ; 5 857)	4,0 (2,3 ; 6,8)	1,6 (0,8 ; 3,0)

[a] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PK) étaient basées sur des estimations post-hoc individuelles à partir de modèles pharmacocinétiques de population pour les sujets des études FLAIR et ATLAS pour le schéma d'administration mensuelle et de l'étude ATLAS-2M pour le schéma d'administration tous les deux mois.
[b] tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 mois pour les injections IM mensuelles et 2 mois pour les injections IM tous les 2 mois de suspension injectable à libération prolongée.
[c] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration orale représentent l'état d'équilibre.
[d] Les valeurs de la C_{max} de l'injection d'initiation reflètent principalement l'administration orale car l'injection d'initiation a été administrée le même jour que la dernière dose par voie orale ; cependant, les valeurs de l'$ASC_{(0\text{-}tau)}$ et de la C_{tau} reflètent l'injection d'initiation. En cas d'administration sans instauration orale (DTI n=110), la C_{max} de la moyenne géométrique (5e, 95e percentile) observée pour CAB (1 semaine après l'injection d'initiation) était de 1,89 µg/mL (0,438 ; 5,69) et la C_{tau} de CAB était de 1,43 µg/mL (0,403 ; 3,90).
[e] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de l'injection mensuelle et tous les deux mois représentent les données de la semaine 48.

Absorption

La pharmacocinétique du cabotégravir injectable est limitée par son absorption (modèle pharmacocinétique « flip-flop ») : la lente absorption du muscle fessier jusqu'à la circulation systémique se traduit par une concentration plasmatique constante. La concentration plasmatique du cabotégravir est détectable le jour de l'injection intramusculaire d'une dose unique de cet agent et elle augmente graduellement jusqu'à atteindre sa valeur maximale avec un T_{max} médian de 7 jours. Le cabotégravir a été détecté dans le plasma jusqu'à 52 semaines au moins après l'administration d'une injection unique de cet agent. L'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint au bout de 44 semaines.
L'exposition plasmatique au cabotégravir augmente proportionnellement, ou d'une manière légèrement inférieure à ce qui est jugé proportionnel à la dose après l'administration d'une injection intramusculaire unique et d'injections intramusculaires répétées de doses comprises entre 100 et 800 mg.

Distribution

D'après les données *in vitro*, le cabotégravir se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (dans une proportion >99%). Suite à l'administration orale de comprimés de cabotégravir, le volume apparent de distribution moyen (Vz/F) dans le plasma était de 12,3 L. Chez l'homme, les volumes de distribution du compartiment central (Vc/F) et du compartiment périphérique (Vp/F) du cabotégravir plasmatique ont été estimés respectivement à 5,27 L et à 2,43 L. Ces estimations des volumes de distribution, et l'hypothèse selon laquelle la biodisponibilité serait élevée, semblent indiquer qu'une fraction du cabotégravir est distribuée dans le milieu extracellulaire.

La présence de cabotégravir a été décelée dans les voies génitales féminines et masculines. Les rapports médians entre les tissus vaginal et cervical et le plasma variaient entre 0,16 et 0,28 et les rapports médians entre le tissu rectal et le plasma étaient ≤0,08 à 4, 8 et 12 semaines après l'administration d'une injection intramusculaire (IM) unique de 400 mg de cet agent.

Le cabotégravir est présent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez des patients infectés par le VIH qui ont reçu un traitement associant le cabotégravir injectable et la rilpivirine injectable, le rapport entre les concentrations de cabotégravir dans le LCR et dans le plasma [médiane (intervalle)] (n = 16) était de 0,003 (intervalle : 0,002 à 0,004) une semaine après l'atteinte de l'état d'équilibre du cabotégravir injectable à longue durée d'action (administré toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines). Comme cela devrait être le cas lorsque le cabotégravir atteint une concentration thérapeutique dans le LCR, l'ARN du VIH-1 dans le LCR (n = 16) était <50 copies/mL chez tous les patients (100%) et <2 copies/mL chez 15 patients sur 16 (94%). Au même moment, l'ARN du VIH-1 plasmatique (n = 18) était <50 copies/mL chez tous les patients (100%) et <2 copies/mL chez 12 patients sur 18 (66,7%).

In vitro, le cabotégravir n'était pas un substrat du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1, de l'OATP2B1, de l'OATP1B3 ou du

transporteur de cations organiques (OCT1).

Biotransformation

Le cabotégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 et dans une moindre mesure par l'UGT1A9. Le cabotégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma : il représente >90% du radiocarbone plasmatique total. Après son administration orale chez l'homme, le cabotégravir est principalement éliminé par voie métabolique ; son élimination rénale sous forme inchangée est faible (<1% de la dose). Quarante-sept pourcents (47%) de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans les fèces sous forme inchangée. On ignore si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption du médicament ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. La présence du cabotégravir a été décelée dans des échantillons de bile duodénale. Le glucurono-conjugué était également présent dans certains échantillons de bile duodénale (mais pas tous). Vingt-sept pourcents (27%) de la dose totale de cabotégravir administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine, principalement sous la forme d'un glucurono-conjugué (75% de la substance radioactive récupérée dans l'urine ; 20% de la dose totale).

Le cabotégravir n'est pas un inhibiteur cliniquement pertinent des enzymes et des transporteurs suivants : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 et UGT2B17, P-gp, BCRP, pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxine (MATE) 1, MATE 2-K, protéine de résistance multimédicamenteuse (MRP) 2 ou MRP4.

Élimination

Selon les estimations, la demi-vie terminale apparente moyenne du cabotégravir, 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 du cabotégravir injectable significativement plus longue que celle de la forme orale témoigne de la vitesse d'élimination à partir du site d'injection vers la circulation systémique. La clairance apparente (Cl/F) était de 0,151 L/h.

Linéarité/non-linéarité

L'augmentation de l'exposition au CAB plasmatique s'est révélée proportionnelle à la dose ou légèrement inférieure à ce qui est jugé proportionnel à la dose après l'administration d'une injection IM unique et d'injections intramusculaires répétées de doses comprises entre 100 et 800 mg.

Polymorphismes

Selon une méta-analyse de données recueillies auprès de sujets sains et de sujets infectés par le VIH dans le cadre d'essais cliniques, l'ASC, la C_{max} et la C_{tau} moyennes du cabotégravir à l'état d'équilibre ont été multipliées par un facteur de 1,2 après l'administration du cabotégravir injectable à longue durée d'action, chez des sujets infectés par le VIH porteurs de génotypes de l'UGT1A1 associés à un métabolisme lent du cabotégravir, par rapport aux sujets dont les génotypes étaient associés à un métabolisme normal du cabotégravir via l'UGT1A1. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets porteurs de variantes du gène UGT1A1.

Populations particulières

Sexe
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Origine ethnique
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique sur l'exposition au cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique.

Indice de masse corporelle (IMC)
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'IMC sur l'exposition au cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'IMC.

Sujets âgés
Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au cabotégravir. Les données pharmacocinétiques du cabotégravir chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≥15 à <30 mL/min et non dialysés) et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (non dialysés). Le cabotégravir n'a pas été étudié chez les patients dialysés.

Insuffisance hépatique
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains qui leur avaient été appariés. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh A ou B). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) sur la pharmacocinétique du cabotégravir n'a pas été étudié.

Population pédiatrique
Les simulations pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune différence cliniquement significative concernant l'exposition entre les participants adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant 35 kg ou plus) et les participants adultes non infectés et infectés par le VIH-1 issus du programme de développement du cabotégravir ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les adolescents pesant ≥ 35 kg.

Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques suite à l'administration de cabotégravir par voie orale une fois par jour, et suite aux injections intramusculaires d'initiation et d'entretien, mensuelles et tous les 2 mois chez les participants adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (≥35 kg)

Phase d'administration	Schéma posologique	Moyenne géométrique (5ème ; 95ème percentile)[a]		
		$ASC_{(0\text{-}tau)}$[b] (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{tau} (µg/mL)
Instauration orale[c]	30 mg une fois par jour	203 (136 ; 320)	11 (7,4 ; 16,6)	6,4 (4,2 ; 10,5)
Injection d'initiation[d]	Dose initiale de 600 mg IM	2085 (1056 ; 4259)	11 (7,4 ; 16,6)	1,9 (0,80 ; 3,7)
Injection mensuelle[e]	400 mg IM une fois par mois	3416 (2303 ; 5109)	5,7 (3,8 ; 8,9)	4,2 (2,7 ; 6,5)
Injection tous les 2 mois[e]	600 mg IM tous les 2 mois	5184 (3511 ; 7677)	5,1 (3,1 ; 8,2)	2,5 (1,3 ; 4,2)

[a] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PK) étaient basées sur des estimations post-hoc individuelles à partir de modèles pharmacocinétiques de population, à la fois dans une population d'adolescents infectés par le VIH-1 (n = 147) pesant entre 35,2 et 98,5 kg et dans une population d'adolescents non infectés par le VIH-1 (n = 62) pesant entre 39,9 et 167 kg.
[b] tau correspond à l'intervalle entre deux doses : 24 heures pour l'administration orale ; 1 mois pour l'injection d'initiation et les injections IM mensuelles et 2 mois pour les injections IM tous les 2 mois de suspension injectable à libération prolongée.
[c] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du traitement d'instauration orale représentent l'état d'équilibre.
[d] Les valeurs de la C_{max} de l'injection d'initiation reflètent principalement l'administration orale car l'injection d'initiation a été administrée le même jour que la dernière dose par voie orale ; cependant, les valeurs de l'$ASC_{(0\text{-}tau)}$ et de la C_{tau} reflètent l'injection d'initiation.
[e] Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques représentent l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité et mutagénicité

Le cabotégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le cabotégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Études de toxicité sur la reproduction

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité de rats mâles ou femelles traités par cabotégravir à des doses orales pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour (>20 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée).

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal, aucun effet délétère sur le développement n'a été observé après l'administration orale de cabotégravir à des lapines gravides jusqu'à une dose toxique maternelle de 2 000 mg/kg/jour (0,66 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]) ou à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (>30 fois l'exposition humaine à la DMRH). Chez le rat, des anomalies de la croissance fœtale (diminution du poids corporel) ont été observées à la posologie de 1 000 mg/kg/jour. Les études menées chez les rates gravides ont démontré que le cabotégravir traverse la barrière placentaire et que sa présence peut être décelée dans les tissus fœtaux.

Dans des études sur le développement prénatal et postnatal (PPN) chez le rat, le cabotégravir a été associé de façon reproductible à un retard de la mise bas, à une augmentation de la mortalité à la naissance et de la mortalité néonatale à la posologie de 1 000 mg/kg/jour (>30 fois l'exposition humaine à la DMRH). À la dose plus faible de 5 mg/kg/jour (approximativement 10 fois l'exposition humaine à la DMRH), le cabotégravir n'a pas été associé à un retard de la mise bas ou à une mortalité néonatale. Que ce soit dans les études menées chez le lapin ou celles menées chez le rat, il n'y a eu aucun effet sur la survie des fœtus mis au monde par césarienne. Compte tenu du taux d'exposition, la pertinence chez l'homme est inconnue.

Toxicité à dose répétée

L'effet d'un traitement quotidien prolongé par des doses élevées de cabotégravir a été évalué dans le cadre d'études de toxicité comportant l'administration par voie orale de doses répétées à des rats (26 semaines) et à des singes (39 semaines). Aucun effet indésirable lié au médicament à l'étude n'a été observé chez des rats ou des singes ayant reçu du cabotégravir par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour ou 500 mg/kg/jour, respectivement.

Lors d'une étude de toxicité de 14 jours et de 28 jours menée chez le singe, des effets gastro-intestinaux (GI) (perte de poids corporel, vomissement, selles molles/liquides et déshydratation modérée à sévère) ont été observés et ont résulté de l'administration locale du médicament et non d'une toxicité systémique.

Dans une étude de 3 mois menée chez le rat, lorsque le cabotégravir a été administré par injection sous-cutanée (SC) mensuelle (jusqu'à 100 mg/kg/dose), par injection IM mensuelle (jusqu'à 75 mg/kg/dose) ou par injection SC hebdomadaire (100 mg/kg/dose), aucun effet indésirable et aucun nouvel effet toxique sur les organes cibles n'a été noté (à une exposition >30 fois l'exposition humaine à la DMRH, soit 400 mg par voie IM).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Polysorbate 20 (E432)
Macrogol (E1521)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
3 ans

Durée de conservation de la suspension dans la seringue

La stabilité physicochimique dans les conditions d'emploi a été démontrée pendant 2 heures à 25°C.
Une fois la suspension prélevée dans la seringue, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert

Ne pas congeler.

Suspension dans la seringue

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du produit, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

400 mg (flacon de 2 mL)

Flacon de 2 mL en verre brun de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc de bromobutyl et d'un opercule en aluminium gris, avec un capuchon amovible en plastique gris foncé.

Chaque boîte contient : 1 flacon (400 mg), 1 seringue graduée (stérile, à usage unique avec graduations de volume tous les 0,2 mL), 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection (0,65 mm, 38 mm [gauge 23, 1,5 pouce]).

600 mg (flacon de 3 mL)

Flacon de 3 mL en verre brun de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc de bromobutyl et d'un opercule en aluminium gris, avec un capuchon amovible en plastique orange.

Chaque boîte contient : 1 flacon (600 mg), 1 seringue graduée (stérile, à usage unique avec graduations de volume tous les 0,2 mL), 1 adaptateur pour flacon et 1 aiguille pour injection (0,65 mm, 38 mm [gauge 23, 1,5 pouce]).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les instructions complètes concernant l'utilisation et la manipulation de Vocabria injectable sont fournies dans la notice (voir « Instructions d'utilisation »).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1481/002
EU/1/20/1481/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 décembre 2020
Date du dernier renouvellement : 14 août 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

14 août 2025 (version 13)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.