

## Compte rendu de séance

Numéro unique de document : CSST2952015013

Date document : 13/05/2015

Direction : INFHEP

Pôle : Maladies Infectieuses

### COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE « RTU TRUVADA en Prophylaxie pré-exposition » - N°1

Séance du 26 janvier 2015 de 9h30 à 18h45 en salle 1 et 2

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)			Copie
		Présent	Absent /excusé	
VITTECOQ Daniel	Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ARSAC Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BARRE Jérôme	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
CHEMLAL Khadoudja	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GRIMFELD Alain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LERT France	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LOT Florence	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LYDIE Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MATHERON Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
OHAYON Michel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VELTER Annie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VILDE Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BARIN Francis	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MEYER Laurence	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
NGUYEN Vinh-Kim	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### Contexte

TRUVADA, association fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, du laboratoire Gilead, a été enregistrée en Europe (Février 2005) et aux Etats-Unis (août 2004) dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte.

En juillet 2012, aux Etats-Unis, la FDA a validé l'extension d'indication du TRUVADA, en prise quotidienne continue dans la PrEP pour les adultes non infectés par le VIH mais à haut risque d'acquérir l'infection par voie sexuelle. Contrairement aux Etats-Unis, le TRUVADA ne dispose pas d'une AMM en prévention au niveau européen, un dossier de demande d'extension n'ayant pas été soumis par le laboratoire en parallèle de la soumission à la FDA. La validation de l'indication PrEP par la FDA a principalement reposé sur l'analyse de deux essais cliniques, l'essai iPrEX chez

les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et l'essai PARTNERS chez des couples hétérosexuels sérodifférents. Ces essais étaient réalisés en dehors du continent européen.

Dans ce contexte, l'Association AIDES a fait une demande à l'ANSM d'une mise à disposition du TRUVADA dans la PrEP en France par le biais d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

La prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH est un sujet complexe qui soulève des questions non seulement scientifiques mais également sociétales. Aussi, l'ANSM a décidé, après avoir demandé au laboratoire de soumettre un dossier sur l'utilisation de Trudava dans la PrEP, de mettre en place un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) multidisciplinaire pour instruire cette demande de RTU.

L'instruction est prévue en deux étapes principales l'une pour évaluer le rapport bénéfice/risque de TRUVADA dans les différentes populations à risque d'acquisition du VIH, l'autre pour statuer sur le dispositif d'encadrement à mettre en place dans le cadre de cette RTU. Le CSST plénier du 26 janvier 2015, présidé par le Pr Vittecoq, constitue la première étape de l'instruction.

Le Comité scientifique est constitué d'experts spécialisés dans le domaine du VIH, de cliniciens infectiologues, d'un pharmacologue et d'un représentant d'un centre régional de pharmacovigilance. De plus, de nombreux experts ont également été auditionnés, compte tenu (i) de l'apport scientifique majeur de leur expertise et (ii) de l'absence d'expert de compétence équivalente et qui n'ait pas de conflit d'intérêts. Le CSST s'appuie également sur trois experts qui ont été nommés par l'agence, il s'agit d'un virologue, d'une épidémiologiste et d'un anthropologue. Le Professeur Francis Barin est virologue et responsable du Centre National de Référence du VIH, il apporte son expertise sur les aspects de résistance du VIH au Truvada. Le Professeur Laurence Meyer, épidémiologiste, dirige une équipe de recherche à l'Inserm et est responsable de plusieurs cohortes ANRS de patients infectés par le VIH, notamment de la cohorte Primo et à ce titre connaît bien la problématique de la résistance du VIH. Vinh-Kim Nguyen est médecin et anthropologue exerçant au Canada et en France. Au cours du CSST, outre leur expertise, ils ont permis d'enrichir la discussion entre les personnes auditionnées et les membres. Ils n'ont pas participé à l'ensemble de la journée mais ont été présents aux sessions qui les concernaient, à savoir les sessions concernant les données sur la résistance et l'épidémiologie pour Francis Barin et Laurence Meyer et sur les auditions de la société civile pour Vinh-Kim Nguyen.

Les experts suivants ont été auditionnés :

- Les investigateurs des essais cliniques Ipergay (Professeur Jean-Michel Molina, Hôpital Saint Louis) et Proud (Sheena McCormack, Medical research Council)
- Dominique Costagliola, épidémiologiste, Directrice de l'Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, présidente de la CSS9 de l'Inserm, et responsable de la FHDH (base de données hospitalières française sur l'infection à VIH)
- Un représentant du groupe PreP RTU de l'ANRS : Jade Ghosn, infectiologue, CHU de l'Hotel Dieu
- La responsable du Centre National de Référence sur la Résistance (laboratoire associé) : Professeur Françoise Brun-Vezinet, virologue

Sur les aspects relatifs à l'aide médicale à la procréation, deux experts ont été auditionnés en amont de la séance du CSST Roland Tubiana (Pitié Salpêtrière) et Laurent Mandelbrot (Hôpital Louis Mourier).

Des représentants du laboratoire Gilead (Etats Unis et France) ont été auditionnés.

La position de la société civile a été sollicitée soit pendant la séance (AIDES, TRT-5, The Warning, ASIGP-VIH) soit en amont du CSST (STRASS et Médecins du monde).

La réunion s'est articulée principalement autour des présentations sur les données épidémiologiques en France (InVS, Inserm), les données d'efficacité à partir des essais cliniques dans la PrEP (Gilead), une analyse des risques (Gilead, ANSM) et les données disponibles sur la résistance du VIH dans le cadre de la PrEP ( CNR Résistance, Gilead).

En outre, les investigateurs des deux essais cliniques Ipergay et Proud ont présenté la méthodologie de leur essai et les caractéristiques des sujets à l'inclusion mais les résultats de ces deux essais étaient sous embargo jusqu'au 24 février 2015, date de leur présentation à la conférence de la CROI et n'ont donc pas été présentés lors de ce CSST.

## I) Données épidémiologiques

Une synthèse des données épidémiologiques (taille des populations, incidence et prévalence) et comportementales a été réalisée par l'InVS et l'Inserm afin de mieux appréhender la situation de besoin d'une stratégie additionnelle de prévention médicalisée dans le contexte français.

Les données épidémiologiques montrent que 6200 personnes ont découvert leur séropositivité en 2013 en France : 43% d'HSH, 56% d'hétérosexuels (23% de femmes nées à l'étranger -Afrique Subsaharienne principalement- 15% d'hommes nés à l'étranger et 18% d'hommes et femmes nés en France) et 1% d'usagers de drogues par voie injectable (UD). En 2012, plus de 6000 personnes se sont contaminées par le VIH (incidence du VIH).

- HSH : séroprévalence du VIH de 17% chez les HSH fréquentant les lieux de convivialité gays parisiens (étude Prevagay InVS/ANRS, 2009). L'incidence est de 1% dans la population HSH générale et de 3,8% dans la population fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens. Les comportements à risque <sup>1</sup>sont en augmentation depuis 1997 dans cette population. Au total, l'épidémie n'est pas contrôlée chez les HSH.

- UD : la prévalence du VIH est estimée à 10% en 2011 et l'incidence à 86/100.000 (étude Coquelicot InVS/ANRS, 2011).

- Hétérosexuels dans les Départements Français d'Amérique (DFA) : incidence du VIH estimée à 59/100 000 mais variant de 147 en Guyane à 17 pour 100.000 en Martinique.

- Hétérosexuels nés à l'étranger : incidence du VIH estimée à 54/100 000 chez les femmes et à 35/100 000 chez les hommes.

L'épidémie « cachée » (personnes séropositives ne connaissant pas leur statut sérologique) contribue au risque épidémique. En appliquant le modèle de Marks et al. (AIDS 2006) à la situation française, on estime que 2/3 des nouvelles infections seraient dues à l'épidémie cachée (20 % des personnes infectées).

Chez les HSH, le niveau de prise en charge (56 % de personnes infectées avec une charge virale contrôlée) ne suffit pas pour contrôler l'épidémie (Prévalence estimée 17%, épidémie cachée 3%; incidence 1%) et il est peu probable que l'amélioration du dépistage et d'une mise au traitement rapide suffise à le faire selon le modèle d'Andrew Phillips (Plos One 2013).

Concernant le risque de transmission du VIH par acte hétérosexuel non protégé sous traitement antirétroviral (TARV) depuis plus de 6 mois, une méta-analyse publiée en 2014 (Supervie et al. CID) a été actualisée pour tenir compte des résultats de l'étude Partners (Supervie et al. JAIDS 2015) : le borne supérieure du risque de transmission peut-être estimée à 5.2/100 000 (sous l'hypothèse zéro contamination) à 7.9/100 000 (sous l'hypothèse une contamination). Le risque de transmission est donc très faible.

Au total, l'efficacité de la PrEP dépend du contexte épidémiologique, il existe des données chez les HSH mais peu de données pour les autres groupes (UD, professionnel(le)s du sexe ...). Dominique Costagliola conclut «sur l'existence d'un besoin non couvert chez les HSH, avec des données sur l'efficacité de la PrEP chez des HSH très à risque. Il existe sans doute des niches chez les UDI ou les professionnel(le)s du sexe. Chez les couples séro-différents, le risque sous cART est très faible et justifie le traitement du partenaire infecté mais pas la PrEP sauf situation très particulière ».

---

<sup>1</sup> évalués par l'indicateur « pénétrations anales non protégées avec des partenaires occasionnels de statut VIH différent ou inconnu dans les 12 derniers mois »

## II ) Données sur le bénéfice

### 2.1) Données des essais TRUVADA dans la PrEP qui ont sous-tendu l'AMM aux Etats Unis, Présentation de Gilead

Les résultats des études-clés iPrEX (PrEP chez les HSH en Amérique du Sud, Afrique du Sud, Thaïlande et Etats-Unis, évaluant Truvada vs placebo) et Partners (PrEP chez les couples hétérosexuels sérodifférents en Afrique, évaluant Truvada ou Viread vs placebo) ont été présentés. Ces deux études montrent une réduction du risque d'infection par le VIH (cf tableau 1).

**Tableau 1** Résultats des principaux essais cliniques dans la PrEP, tableau extrait de la présentation de Gilead

Clinical trial	Participants	Number	Drug	mITT <sup>a</sup> efficacy of % reduction in acquisition of HIV infection <sup>b</sup>		Adherence-adjusted efficacy based on TDF detection in blood <sup>c</sup>	
				%	(95% CI)	%	(95% CI)
<b>iPrEx</b>	Men who have sex with men (MSM)	2499	TVD*	42	(18-60)	<b>92</b>	(40-99)
<b>Partners PrEP</b>	HIV discordant couples	4747	TDF	67	(44-81)	<b>86</b>	(67-94)
			TVD*	75	(55-87)	<b>90</b>	(58-98)
<b>TDF 2</b>	Heterosexually active men and women	1200	TVD*	62	(22-83)	<b>84</b>	NS
<b>Bangkok Tenofovir Study</b>	IDU	2413	TDF	49	(10-72)	<b>74</b>	(2-91)
<b>Fem-PrEP</b>	Heterosexually active women	1951	TVD*	NS	-----	<b>&lt; 40%</b>	-----
<b>VOICE</b>	Heterosexually active women	5029	TVD*	NS	-----	<b>&lt;30%</b>	-----

Au-delà de ces deux essais principaux, les données des essais TDF2, BTS, Fem-PrEP et VOICE ont également été présentées. Les études TDF2 (PrEP chez les hommes et femmes hétérosexuels en Afrique, évaluant Truvada vs placebo) et BTS (PrEP chez les usagers de drogues injectable à Bangkok, évaluant Viread vs placebo) observent une réduction du risque d'infection. En revanche, les études Fem-PrEP et VOICE (deux études chez les femmes hétérosexuelles en Afrique évaluant Truvada vs placebo) n'étaient pas interprétables en lien avec un très faible niveau d'adhérence dans ces essais.

Le laboratoire Gilead a également présenté des données post-marketing aux Etats-Unis (issues d'une base de données sur les prescriptions délivrées en officines privées). Un total de 3 253 personnes ont débuté une PrEP entre janvier 2012 et mars 2014, dont 42% de femmes. Les sujets sont majoritairement âgés de plus de 25 ans (89%). Une augmentation du nombre de nouvelles prescriptions est observée depuis fin 2013, essentiellement chez les hommes. La PrEP est initiée par des médecins infectiologues dans seulement 11% des cas. Sur 3100 sujets évalués, le taux de séroconversion est de 1.57%/an. Aucune mutation au tenofovir ou à l'emtricitabine n'a été identifiée parmi les sujets infectés.

Lors de la discussion, il a été souligné que la population de l'étude TDF2 provenant d'un pays à forte prévalence du VIH (Bostwana, prévalence du VIH de 20%) n'est pas comparable à la situation française où la prévalence du VIH chez les hétérosexuels est très faible. Les données de post-marketing observent une proportion étonnement élevée de femmes parmi les utilisateurs de la PrEP (42%). Gilead n'a pas été en mesure de caractériser ces femmes (usagères de drogues ou partenaires d'UD, hétérosexuelles ?) compte tenu des limites du système de recueil des données qui ne permet pas de caractériser les personnes traitées par PrEP. Cependant, des études sont prévues afin de mieux caractériser les usagers, les raisons et les modalités d'utilisation de la PrEP.

Il a été demandé à Gilead de préciser ses intentions concernant une demande d'extension d'indication en Europe de Truvada dans la PrEP, le laboratoire n'a pas souhaité émettre de position définitive à ce stade.

## **2.2) Présentation de deux essais menés en Europe avec TRUVADA : IPERGAY (France) et PROUD (RU)**

### **2.2.1) Essai IPERGAY (promoteur ANRS) présentation Jean-Michel Molina (investigateur principal)**

L'essai IPERGAY (Intervention Preventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les **G**ays) est un essai de prévention randomisé en double aveugle évaluant Truvada *versus* Placebo « à la demande » dans la PrEP chez les HSH.

La prise de Truvada/placebo s'accompagne de mesures de counseling avec distribution de préservatifs, dépistage d'IST, vaccinations et Prophylaxie Post-Exposition (PEP). Cet essai inclut des patients à risque élevé de contamination par le VIH (rapports sexuels anaux avec au moins 2 partenaires différents dans les 6 derniers mois sans utilisation systématique de préservatif) et ayant une clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/mn.

Le schéma de la PrEP dans cet essai consiste en la prise de 2 comprimés de Truvada/placebo en une seule prise dans les 2 à 24 heures précédant le premier rapport sexuel puis la prise de 2 comprimés de Truvada/placebo après le rapport : 1 comprimé 24 heures après la première prise et un autre 48 heures après la première prise. Ce schéma a été défini à partir des résultats d'une étude conduite chez le singe macaque.

Cette étude a démarré en février 2012 au niveau de 3 sites (2 à Paris et 1 à Lyon). Le nombre de sites investigateurs a augmenté avec l'inclusion d'un site à Montréal fin 2013 et 3 autres sites en France : Lille, Nantes et Nice.

Les caractéristiques des premiers sujets inclus dans l'essai montrent un âge médian à 35 ans et un nombre médian de 10 partenaires les deux derniers mois. Les résultats d'une sous-étude d'observance ont été présentés au congrès IAC (20th International AIDS Conference) en juillet 2014. Les 126 premiers participants à l'essai IPERGAY ont répondu à des auto-questionnaires, des entretiens individuels, des comptages de comprimés résiduels à chaque visite et des dosages plasmatiques et dans les cheveux de tenofovir et emtricitabine. Sur la base des auto-questionnaires, la majorité (53%) déclare avoir utilisé la PrEP comme recommandé, 28% l'ont utilisé mais avec des écarts et 19% ne l'ont pas utilisée. En moyenne, les participants ont pris 15,4 cps par mois. Chez les participants du bras Truvada, le traitement a été détecté dans le plasma chez 86% d'entre eux vs 4% dans le bras placebo, traduisant une bonne observance au traitement.

Suite à l'avis du Comité de Surveillance Indépendant de l'essai PROUD du 16 octobre 2014 recommandant l'arrêt du bras « traitement Truvada différé dans le temps », le Comité Indépendant de l'essai IPERGAY s'est réuni le 24 octobre 2014. A l'issue de l'évaluation des données de l'essai

PROUD et de l'analyse des données d'efficacité et de sécurité dans les 2 bras d'IPERGAY, le comité a également recommandé l'arrêt du bras placebo compte-tenu de l'incidence élevée des contaminations dans ce bras comparativement au bras Truvada et la mise à disposition de la PrEP pour l'ensemble des participants de l'essai.

Depuis le 6 novembre 2014, le bras placebo a été arrêté et est proposé à tous les participants de l'essai IPERGAY l'accès à la PrEP. L'essai IPERGAY se poursuit en ouvert avec un suivi des participants tous les 2 mois.

### **2.2.2) Essai PROUD (promoteur UCL) présentation Sheena McCormack (investigateur principal)**

L'essai PROUD (**PR**e-exposure **O**ption for HIV prevention in the **UK** : immediate or **D**eferred) est conduit en s'appuyant réseau anglais des 220 centres de santé sexuels fréquentés chaque année par 110 000 HSH.

La phase pilote de l'essai devait inclure 500 HSH de plus de 18 ans déclarant des rapports anaux non protégés au cours des 3 derniers mois. Les patients inclus à partir de 13 de ces centres de santé ont été randomisés en 2 groupes : dans le 1<sup>er</sup> groupe, ils ont reçu « immédiatement » Truvada dans la PrEP en continu et dans le 2<sup>ème</sup> groupe, ils ont débuté Truvada de façon différée dans le temps, soit 12 mois plus tard. Les participants ont été suivis tous les 3 mois pendant 2 ans avec une visite supplémentaire 1 mois après le début du Truvada et une surveillance de la créatininémie réalisée une fois par an. L'éligibilité est basée sur une visite de routine, de manière à être le plus près possible de la réalité. Les inclusions dans l'essai ont eu lieu de novembre 2012 à avril 2014.

L'analyse des caractéristiques des 545 sujets inclus montre que 39% des sujets ont entre 31 et 40 ans. La majorité des sujets (54%) déclarent ne pas avoir de partenaire stable. Ils ont des comportements sexuels à risque avec au cours des 3 derniers mois une moyenne de 10 partenaires (écart-type :4-20). Ils déclarent fréquemment la prise de drogues illicites, un tiers déclarant la prise de « chem-sex » (méphédronne 37%, GHB/GBL 32% et méthamphétamine 18%). Un tiers d'entre eux (36%) déclarent avoir utilisé un traitement prophylactique post-exposition au cours de la dernière année.

Le bras « traitement différé » de l'étude a été arrêté en octobre 2014 suite à l'analyse intermédiaire effectuée par le Comité de Surveillance Indépendant de l'essai et le Truvada dans la PrEP a été proposé à tous les sujets inclus dans l'essai.

Au total, les sujets inclus dans les deux essais sont très comparables en termes d'âge et de comportements sexuels à risque.

## **III ) Analyse des risques**

### **3.1) Toxicité rénale et osseuse**

Le ténofovir (TDF) est principalement caractérisé par une toxicité rénale, à type de tubulopathie, et osseuse.

Dans le cadre de sa présentation, le laboratoire GILEAD a présenté des données de sécurité extraites des études cliniques et des notifications spontanées dans le cadre de la PrEP, en ciblant les atteintes rénales et osseuses.

Dans l'étude iPrEX, une diminution plus importante de la clairance de la créatinine est rapportée dans le bras Truvada (-2.4 ml/min) que dans le bras placebo (-1.1 ml/min) après 4 semaines de traitement, les valeurs se normalisant après arrêt du traitement. De façon générale, les études PrEP ne rapportent pas de différences cliniquement significatives entre les bras Truvada et placebo en termes d'élévation de la créatinémie. Il n'a pas été observé de tubulopathie rénale proximale associée à la prise de TDF dans les essais cliniques de la PrEP.

Par ailleurs, une légère diminution de la densité minérale osseuse au niveau du rachis a été observée dans les bras Truvada de l'étude iPrEX par rapport aux bras placebo, sans conséquence clinique. Aucune augmentation du risque de fracture n'a été rapportée dans les études PrEP.

Afin de mieux appréhender les risques attendus avec le ténofovir, une présentation (ANSM) a été faite sur les données de tolérance rénale et osseuse colligées au cours du temps **à travers le développement clinique du ténofovir disoproxil fumarate – TDF - (dans différentes spécialités) dans la population infectée par le VIH ou par le VHB.**

**A ce jour, l'exposition cumulée au TDF est estimée à plus de 5 millions de patients-années chez des patients infectés par VIH ou VHB.**

Dès les premières années de commercialisation, ont été rapportés des cas d'atteintes rénales notamment des cas de tubulopathies rénales proximales (y compris de syndrome de Fanconi) et d'insuffisance rénale. A noter **que cette toxicité n'était pas apparente dans les essais cliniques chez l'homme.** Le délai d'apparition médian des tubulopathies rénales proximales est de 9 mois mais ce délai peut être dans certains cas très rapide (<1mois). Dans le résumé des caractéristiques du produit des spécialités contenant du TDF, la fréquence des tubulopathies proximales est indiquée comme rare (à savoir entre 0.01% et 0.1%). En règle générale, ces atteintes sont réversibles après l'arrêt du traitement mais **certains patients (notamment ceux présentant des facteurs de risque rénaux ou recevant des médicaments néphrotoxiques) sont plus à risque de développer une atteinte rénale** perdurant après l'arrêt du TDF. La prise d'AINS fortes doses ou l'association de plusieurs AINS peut également majorer le risque rénal. Par ailleurs, les études de cohorte dans la population VIH (telles que EuroSIDA ou D.A.D) ont identifié le TDF comme un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique.

Il a été rappelé que le profil de sécurité rénal du TDF fait l'objet de recommandations de surveillance et de prise en charge qui sont mentionnées dans les RCP de toutes les spécialités contenant du TDF.

De rares cas d'anomalies osseuses telles que des ostéomalacies associées à une tubulopathie proximale ou à un syndrome de Fanconi ont également été rapportés chez des patients VIH traités par TDF. Ces effets peuvent parfois contribuer à la survenue de fractures. Par ailleurs, des études ont montré que le ténofovir était associé à une diminution de la densité minérale osseuse (au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale) qui était plus importante que celle observée chez les patients ne recevant pas du TDF. Cette diminution est principalement observée pendant les premières années de traitement et semble se stabiliser par la suite.

Lors de la discussion à la suite de la présentation de l'ANSM, certains membres du CSST ont souligné que la fréquence des tubulopathies associées au TDF est certainement sous-estimée jusqu'alors dans la population infectée par le VIH ou le VHB, notamment en raison d'une probable sous-notification des cas. Les cliniciens constatent en effet qu'en pratique les modifications de traitement en raison d'atteinte tubulaire induite par le ténofovir sont relativement fréquentes, d'autant plus que la population VIH avance en âge et présente généralement plusieurs comorbidités (hypertension, diabète, ..). Globalement, il est admis que, bien que les atteintes tubulaires rénales sévères de type syndrome de Fanconi restent rares, les anomalies tubulaires infracliniques sont certainement plus fréquentes et doivent être prises en compte. Dans le cadre d'un traitement préventif tel que la PrEP, une vigilance très stricte sur les aspects de tolérance rénale devra donc être mise en œuvre. Une attention particulière devra également être portée sur la co-administration avec les AINS pouvant exposer les patients à un risque accru d'insuffisance rénale, dans la mesure où ces médicaments sont souvent utilisés en automédication. Ceci peut concerner également les gels d'AINS.

Par ailleurs, les résultats de l'essai Ipergay sont attendus pour documenter le risque d'atteinte rénale dans le cadre d'une administration non continue (avec double dose avant le rapport à risque).

### 3.2) Résistance du VIH dans le cadre de la PrEP

Au cours de sa présentation, le laboratoire GILEAD a présenté des données sur la résistance extraites des études de PrEP. Le développement de résistances au ténofovir ou à l'emtricitabine est rare, et principalement susceptible de se produire lorsque la PrEP est administrée lors d'une primo-infection VIH non-détectée, d'où l'importance du dépistage VIH à l'initiation.

Les données présentées lors de l'audition du Pr F Brun-Vézinet, responsable de la surveillance de la Résistance dans le CNR du VIH, sont rassurantes quant au risque d'acquisition de résistance au ténofovir lors de la PrEP. Il est par ailleurs souligné que le Tenofovir est caractérisé par une barrière génétique élevée.

Dans les essais PrEP la sélection de virus résistants lors des séroconversions est très rare et détectée uniquement par Ultradeep sequencing (UDS). Le risque de sélection de résistance survient essentiellement quand la PrEP est initiée chez une personne en cours de primo-infection (utilisation de tests rapides dans les essais PrEP).

**Tableau 2** extrait de la présentation du Pr F Brun-Vézinet lors de son audition au CSST

Etude	Type	Seroconv.	Résistance après randomisation	
iPrEx	TDF/FTC vs Placebo	50/1226 91/1224	0/48 0/83	UDS
US MSM	TDF vs Placebo	0 TDF immédiat 3 TDF retard 3 Placebo	0 0	Sanger
TDF2 Bostwana	TDF/FTC vs Placebo	10/611 26/608	0	UDS
Partners PrEp	TDF/FTC TDF/ (placebo)	25/1380 39/1408	0/21 Sanger 0/31 Sanger	3/21 UDS 1/30 UDS
FEM-PrEp	TDF/FTC Placebo	33/1062 35/1058	0/31 0/34	Sanger

## IV) Synthèse des auditions du groupe RTU PrEP de l'ANRS, de la société civile et des experts sur la procréation médicale assistée

### 4.1) Groupe PrEP RTU de l'ANRS, J.Ghosn, Représentant du groupe

Un groupe de travail a été constitué à l'ANRS en prévision de l'éventuelle mise en place d'une RTU de Truvada dans le cadre de la PrEP.

En se basant sur les critères retenus par la FDA (2012), l'IAS-USA Panel (Marrazzo JAMA, 2014) et les populations ciblées dans le cadre du « demonstration project » aux États Unis, le groupe de travail a proposé une typologie des populations qui pourraient bénéficier du Truvada en PrEP (tableau 3).



**Tableau 3 : Critères pour identifier les populations cibles, groupe RTU PrEP ANRS**

<p><b>Au moins un des critères suivants:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vivre en couple séro-différent ou avoir un/des partenaires VIH+ ou avoir des partenaires multiples simultanés</li> <li>- être consommateur de crack ou de cocaïne (autres drogues?)</li> <li>- être dépendant à l'alcool</li> <li>- avoir eu une expérience d'incarcération</li> <li>- avoir des antécédents d'IST dans les 12 mois précédents ou avoir une IST en cours <b>syphilis, chlamydiae, gonocoque</b></li> <li>- avoir eu des relations sexuelles en échange d'argent, de drogue, de nourriture, d'hébergement</li> <li>- avoir des relations sexuelles dans des zones de forte prévalence ou via des réseaux sociaux</li> </ul>
<p><b>ET un des facteurs suivants</b></p>
<p><b>Pour les HSH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avoir eu au moins 2 relations anales non protégées dans les 12 mois précédents avec des hommes ou des personnes transgenres MtF <b>ou</b></li> <li>- avoir eu au moins 2 relations anales non protégées dans les 12 mois précédents avec un partenaire séropositif ou un partenaire usager de drogues</li> </ul>
<p><b>Pour les hommes et femmes hétérosexuels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avoir eu au moins deux relations anales ou vaginales non protégées avec un partenaire de sexe opposé dans les 12 mois précédents ou un partenaire UD ou un partenaire séropositif</li> <li>- pour les femmes, avoir eu recours à une interruption de grossesse (pilule du lendemain) dans les 12 mois précédents</li> </ul>

Le rapport Morlat 2013 préconise la PEP lors d'un rapport anal non protégé même si le partenaire séropositif pour le VIH-1 a une charge virale plasmatique indétectable, il n'y a donc pas de raison que la PrEP ne soit pas recommandée également pour des HSH séronégatifs en couple avec un partenaire séropositif pour le VIH-1 ayant une charge virale plasmatique indétectable.

D'autres critères socio-démographiques potentiellement à prendre en compte:

- être âgé de 18 à 60 ans
- vivre ou être socialisé dans une zone géographique à haut risque
- avoir un bas niveau socio-économique
- avoir un bas niveau d'éducation (<secondaire)
- ne pas avoir d'emploi ou avoir un emploi peu qualifié

Les membres du CSST ont estimé que ces critères semblaient très larges mais peuvent servir de base à une réflexion.

## 4.2) Auditions des Associations de patients

### 4.2.1) Association AIDES, B.Spire, président de AIDES

Bruno Spire a rappelé que la mise en place par l'association AIDES d'une RTU à l'ANSM a été faite il y a environ 2 ans et souligne l'intérêt de la PrEP.

Les résultats de l'enquête Flash PrEP, réalisée par AIDES, visant à évaluer le niveau de connaissance, les besoins et l'intérêt portés à la PrEP ont été présentés. Elle permet également d'évaluer l'utilisation hors AMM de Truvada dans la PrEP.

**Enquête Flash PrEP :** Un questionnaire papier a été proposé aux personnes venant se faire dépister à AIDES du 31 mars au 13 avril 2014 et un questionnaire internet a été proposé et relayé sur les réseaux sociaux durant le mois de mai 2014. Au total, 3024 personnes ont répondu, 928 sur questionnaire papier et 2096 au questionnaire web. Environ un tiers des répondants de l'enquête déclarent connaître l'existence de la PrEP mais seulement 15% savent que cet outil est déjà disponible aux Etats-Unis. Ils sont près de la moitié à déclarer être *très ou assez intéressés* pour l'utiliser comme moyen de prévention. Globalement, ils sont 11% à déclarer être intéressés sans hésiter par la PrEP et l'offre globale (19% des femmes interrogées, 32% des hommes hétérosexuels et 27% des HSH). Les facteurs associés avec l'intention d'utiliser le PrEP sans hésitation sont les facteurs de vulnérabilité vis-à-vis du VIH à savoir l'absence de diplôme, l'injection de produits, un partenaire principal séropositif(ve) ou de sérologie inconnue ou les migrants.

Parmi les 3000 personnes qui ont répondu à la question sur la PrEP sauvage (en dehors d'un essai clinique), **4,5% (n=136) déclarent avoir utilisé au moins une fois dans leur vie un traitement anti-VIH d'un ami ou d'un partenaire avant un rapport sexuel**. La PrEP semble plus utilisée par des personnes ayant des pratiques à risque.

En conclusion, l'association AIDES souhaite la mise à disposition sans délai en France du Truvada dans la PrEP. En l'absence de décision rapide des autorités de santé, ils envisagent la publication de recommandations communautaires et une campagne publicitaire avec ouverture d'un forum internet.

### 4.2.2) TRT5– Collectif d'association de patients vivants avec le VIH, H. Fischer

Le TRT5 souligne que la PrEP « sauvage », qui ne peut être quantifiée, est en augmentation selon les remontées du terrain, en particulier depuis l'annonce des résultats des essais PROUD et IPERGAY. Il existe en théorie plusieurs sources possibles d'approvisionnement en Truvada : récupérer des comprimés de son/ses partenaire(s) traité(s) / ses amis qui vont par conséquent alléger leur traitement antirétroviral, se faire prescrire du Truvada pour une PEP (prophylaxie post-exposition), ou commander du Truvada sur internet.

Les risques, du fait de la difficulté d'approvisionnement, sont le sous-dosage en Truvada alors que les sujets se sentent protégés ainsi que l'absence d'information et d'accompagnement chez les utilisateurs « novices ».

Le TRT5 est très favorable à la RTU Truvada dans la PrEP dans le cadre d'une offre globale de prévention incluant la PrEP. Elle doit être réservée aux populations les plus exposées.

### 4.2.3) The Warning, O. Jablonsky

The Warning avait demandé la mise en place d'une RTU Truvada et est donc très favorable à celle-ci dans la PrEP compte-tenu de la tolérance et l'efficacité du Truvada, y compris en cas d'observance partielle. La PrEP représente un nouvel outil de contrôle de sa propre prévention comparable dans sa logique à la pilule contraceptive.

The Warning souligne l'utilisation « sauvage » actuelle de la PrEP chez des sujets mal informés. Cette RTU devrait être mise en place sans délai et accompagnée d'une diffusion large de l'information par les Autorités de Santé.

The Warning souhaite que la PrEP soit disponible dans les centres de santé sexuelle mais également en médecine de ville. Le mode et le taux de remboursement doivent être adaptés de façon à ce qu'il soit accessible à toutes les populations vulnérables au VIH.

#### **4.2.4) ASGIPH- VIH, S. Minouflet, président de l'association toulousaine**

S. Minouflet déclare que les besoins de PrEP ne sont pas, selon lui, aussi importants en France, notamment à Toulouse. Il souligne notamment les difficultés des investigateurs pour inclure les sujets dans l'essai Ipergay.

Les personnes interrogées à Toulouse ne sont globalement pas favorables à la prise de Truvada dans la PrEP et ne veulent pas prendre un médicament de façon prolongée qui aura éventuellement un effet délétère sur les reins. Ils craignent une explosion des IST.

En conclusion, l'association n'est pas favorable à la PrEP généralisée. En revanche elle pourrait être utilisée dans un petit groupe de patients après échec des autres méthodes de prévention ou refus du préservatif.

#### **4.2.5) Auditions réalisées en amont de la réunion du CSST**

Quatre autres associations ont été sollicitées par l'ANSM afin d'être auditionnées : le Syndicat du travail sexuel (STRASS), Médecins du monde (MDM), Les Amis du bus des femmes et Autosupport des usagers de drogue (ASUD). Seules les deux premières associations ont accepté d'être auditionnées

- Audition du STRASS représenté par Thierry Schaffauser :  
Les membres de l'association sont : 70 à 80% de femmes, 15% de transsexuels et 10% d'hommes. Tous les membres du syndicat sont travailleurs et travailleuses du sexe et très majoritairement exerçant un travail autrement appelé "prostitution" (dans la rue, via Internet, en bars et salons etc). Les acteurs pornographiques homosexuels sont très peu nombreux en comparaison.
  - Les seules personnes intéressées par la PrEP sont des hommes travailleurs du sexe mais tous les hommes du syndicat ne sont pas intéressés par la PrEP. Les utilisateurs actuels de la PrEP ont été inclus dans l'essai Ipergay, il n'y a donc pas de PrEP sauvage identifiée.
  - Les travailleuses du sexe utilisent majoritairement le préservatif (95% d'utilisation lors de rapports vaginaux, 75% lors de rapports oraux-génitaux) ce qui leur permet de se protéger du VIH, des IST et d'éviter les grossesses indésirables. Les travailleuses du sexe craignent la PrEP en raison du risque de pression exercée par le client pour ne plus utiliser le préservatif.
- Audition de Médecins du monde représenté par Marie-Dominique Pauti et Jean-François Corty (23 janvier)  
La mission France de MDM supervise de centres de soins et d'actions mobiles prenant en charge majoritairement des étrangers en situation irrégulière et précaire (95%). Ces personnes viennent plus souvent pour une demande sociale/médicale que pour la prévention.  
Sur les 20 équipes sollicitées, seules sept ont répondu concernant la PrEP : méconnaissance de la PrEP parmi les patients et les équipes soignantes. Seule une prostituée en avait entendu parler via son médecin car son partenaire est séropositif. Un cas d'utilisation de PrEP sauvage dans le cadre du TPE.  
MDM pense qu'il y a un bénéfice individuel de la PrEP mais pas de bénéfice collectif.  
De plus, se pose la question du risque de diminution de l'utilisation du préservatif ainsi que du suivi des patients en situation précaire qui paraît difficile à mettre en œuvre.

### 4.3) Utilisation de la PrEP chez des couples sérodifférents dans le cadre de l'Aide Médicale à la Procréation

Auditions de Roland Tubiana (21 janvier) et Laurent Mandelbrot (23 janvier) sur la PrEP-ception : utilisation de la PrEP chez des couples sérodifférents dont le partenaire séropositif (le plus souvent l'homme) est traité par ARV.

- Le Dr Tubiana rapporte quelques rares cas de demande d'utilisation de la PrEP chez ces couples dans le cadre de la conception d'un enfant, le couple pouvant appréhender le risque résiduel de transmission du VIH. Dans le cas des couples où l'homme est séropositif pour le VIH, avec une charge virale indétectable sous ARV et la femme séronégative, le Dr Tubiana peut proposer alors un traitement « chronique » de 6 mois : la femme prend le traitement jusqu'à ce qu'elle soit enceinte. Le Dr Tubiana évoque un impact rassurant de l'utilisation de la PrEP pour le couple.

- Le Dr Mandelbrot n'a personnellement jamais eu de demande de PrEP pour cette indication. Il évoque deux possibilités de traitement : un traitement intermittent se limitant aux quelques jours autour de l'ovulation ou bien un traitement sur quelques mois, notamment dans le cas où le partenaire séropositif est mauvais observant vis à vis de son traitement ARV.

## V) Positions nationales et internationales sur la PrEP Truvada

Un rappel des différentes positions exprimées aussi bien au niveau national (rapport Yeni, Conseil National du Sida) qu'international (CDC, OMS) pour chaque population a été fait aux membres du CSST en séance.

RECOMMANDATIONS NATIONALES				
	Populations cibles			
	<i>HSH</i>	<i>Hétérosexuels à haut risque</i>	<i>Hétérosexuels sérodifférents</i>	<i>Usagers de drogues</i>
<b>Yeni 2012</b>	Recommande « que la PrEP puisse être prescrite aux HSH et souhaitant recourir à cette stratégie compte tenu de conduites présentant un risque élevé d'acquisition du VIH »	Recommande « que ne puisse être envisagé le recours à la PrEP chez des femmes et des hommes non HSH très exposés au risque d'infection VIH que dans des situations particulières justifiant une approche au cas par cas »	le groupe recommande « que la PrEP ne soit pas prescrite aux partenaires séronégatifs des couples hétérosexuels sérodifférents dans l'optique de limiter le risque de contamination au long cours mais recommande d'informer ces couples sur l'intérêt et les conditions du traitement antirétroviral du partenaire séropositif comme outil de prévention (TasP), en les accompagnant médicalement »	Pas de recommandations spécifiques.
<b>CNS 2012</b>	« les HSH ayant des pratiques particulièrement à risque constituent la principale cible »	« l'intérêt de la PrEP en tant qu'outil individuel de prévention justifie de la rendre par principe accessible, au-delà du groupe des HSH, <b>à toutes personnes en situation personnelle de forte exposition au VIH</b> et de difficultés de prévention »	« l'intérêt de la PrEP comme outil de prévention au sein des couples sérodifférents paraît d'emblée et par principe limité, tant il semblerait paradoxal de traiter par ARV le partenaire non infecté plutôt que le partenaire infecté (...) Pour autant, des recours à la PrEP devront pouvoir être envisagés dans certains cas particuliers... »	Pas de recommandations spécifiques.

## RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

	<b>HSH</b>	<b>Hétérosexuels à haut risque</b>	<b>Hétérosexuels sérodifférents</b>	<b>Usagers de drogues</b>
<b>OMS 2014</b>	« recommended as an additional HIV prevention choice within a comprehensive HIV prevention package »	Pas de recommandations spécifiques	« where additional HIV prevention choices for them are needed, daily oral PrEP may be considered as a possible additional intervention for the uninfected partner »	« The existing recommendation to offer daily oral PrEP as an additional HIV prevention choice for the negative partner in a serodiscordant relationship remains relevant for people who inject drugs and are in a serodiscordant relationship »
<b>CDC 2014</b>	« recommended as one prevention option for MSM at substantial risk of HIV acquisition » (grade de la recommandation : IA)	« recommended as one prevention option for adult heterosexually active men and women who are at substantial risk of HIV acquisition » (grade de la recommandation : IA)	« Should be discussed (...) as one of several options to protect the uninfected partner during conception and pregnancy... » (grade de la recommandation : IIB)	« recommended as one prevention option for adult IDU at substantial risk of HIV acquisition » (grade de la recommandation : IA)

Par ailleurs, **le libellé de l'indication accordée par la FDA à TRUVADA** dans la PrEP est restitué ci-après :

*In combination with safer sex practices to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk*

Définition du risque élevé de contamination:

- *Has partner(s) known to be HIV-1 infected, or*
- *Engages in sexual activity within a high prevalence area or social network and one or more of the following:*
  - *Inconsistent or no condom use*
  - *Diagnosis of sexually transmitted infections*
  - *Exchange of sex for commodities (such as money, shelter, food, or drugs)*
  - *Use of illicit drugs, alcohol dependence*
  - *Incarceration*
  - *Partner(s) of unknown HIV-1 status with any of the factors listed above*

## VI) Questions aux membres du groupe et conclusion

Dans quelle(s) population(s) le bénéfice/risque du TRUVADA est-il jugé favorable ?

Les membres du CSST ont discuté du rapport bénéfice/risque de la spécialité Truvada dans le cadre d'une RTU dans la PrEP en fonction des catégories de populations pouvant être concernées à savoir :

- Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)
- Les hétérosexuels à risque élevé d'acquisition du VIH
- Les couples hétérosexuels séro-différents (incluant le désir de conception)
- Les usagers de drogues injectables

Lors de cette séance, il a été admis qu'il était essentiel, pour chacune de ces populations, d'analyser les données pour documenter le rapport Bénéfice/Risque et la situation de besoin vis à vis d'une prévention médicalisée. A ce titre, le CSST a souhaité prendre connaissance des résultats des essais IPERGAY et PROUD menés avec Truvada dans la population HSH, qui seront communiqués fin février 2015, avant de finaliser ses conclusions.

Des séances de travail du CSST ont été programmées en ce sens.

Ce premier CSST a permis de faire un état des lieux, d'auditionner des experts et de connaître la position de la société civile.

### Liens d'intérêt

Les conflits d'intérêts des personnes auditionnées ont été annoncés aux membres du CSST en début de réunion, les liens identifiés étant incompatibles avec une nomination comme expert d'une instance de l'ANSM pour les personnes suivantes : JM Molina, J Ghosn, R Tubiana, F Brun Vezinet et D Costagliola. Deux experts ponctuels ont déclaré des « liens intellectuels » avec l'essai Ipergay (Laurence Meyer et Vinh-Kim Nguyen) et Francis Barin a déclaré une réunion avec Gilead programmée de longue date (réunion post CROI à Tours). En outre, avant le début de la séance, un lien a été mis en évidence (lien qui n'apparaissait pas dans le DPI) pour un membre nommé pour ce CSST (Philippe Arzac est membre du bureau de la SFLS, société savante recevant des financements de l'industrie), ce lien ayant été porté à la connaissance de l'Agence le jour même du CSST, il a été décidé en accord avec l'expert que celui-ci assiste au CSST mais sans participation aux délibérations. En effet, l'expertise en tant que clinicien du Dr Philippe Arzac était nécessaire au déroulement de ce comité spécialisé.

---