

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****22 mars 2017***Date d'examen par la Commission : 25 janvier 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 8 février 2017
a fait l'objet d'une audition le 22 mars 2017.****emtricitabine, ténofovir disoproxil*****TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimés pelliculés**

Flacon de 30 (CIP : 34009 365 656 3 0)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR03 (association d'antirétroviraux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« TRUVADA, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en <u>prophylaxie pré-exposition</u> pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination. »

SMR	Important, en complément d'une stratégie globale de prévention.
ASMR	<p>Tenant compte de l'efficacité démontrée dans les études en termes de diminution de l'incidence de l'infection par le VIH chez des sujets à haut risque de contamination, mais considérant que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TRUVADA assure une protection partielle contre le VIH fortement dépendante de l'observance (réduction relative du risque de 44 à 86% selon les études), sans effet préventif sur les autres infections sexuellement transmissibles (IST), - TRUVADA expose des personnes non malades à une toxicité, notamment rénale et osseuse, - le préservatif reste l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection par le VIH et les autres IST, <p>la Commission considère que TRUVADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie globale de prévention du VIH dont l'outil central doit rester le préservatif.</p>
ISP	TRUVADA en prophylaxie pré-exposition est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez les sujets à haut risque de transmission du VIH, mais cet impact reste à démontrer en conditions réelles d'utilisation.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La stratégie de prophylaxie pré-exposition du VIH a fait l'objet de recommandations nationales et internationales définissant les populations éligibles, les modalités d'administration et de suivi.</p> <p>La prescription de la prophylaxie pré-exposition doit s'intégrer à une démarche préventive combinée vis-à-vis du VIH mais aussi des autres IST et être accompagnée d'un dispositif d'information, de surveillance et d'aide à l'observance.</p> <p>TRUVADA est le seul médicament qui est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination.</p> <p>TRUVADA doit être proposé uniquement lorsqu'il apparaît indispensable pour réduire la transmission du VIH. Son intérêt n'a pas été démontré chez les personnes utilisant systématiquement le préservatif ou chez les couples sérodiscordants dont le partenaire infecté par le VIH est virologiquement contrôlé.</p> <p>La Commission prend note du fait que la modalité d'administration validée par l'AMM est le schéma d'administration continu. Les données existantes ont aussi démontré l'efficacité d'un schéma discontinu qui est majoritairement utilisé en France dans le cadre d'une RTU.</p>
Recommandations	<p>► Recommandations inhérentes à la prise en charge</p> <p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les recommandations nationales et internationales, - les bénéfices potentiels de cette pratique (dépistage des sujets à risque et réduction de la transmission du VIH) mais les risques d'un traitement prolongé par TRUVADA (toxicité rénale et osseuse...), - les incertitudes actuelles sur l'impact de cette pratique sur les comportements vis-à-vis du recours aux autres outils de prévention, notamment sur la baisse du recours au préservatif, avec le risque d'une augmentation de la transmission des autres IST déjà en recrudescence en France (syphilis, gonocoques, lymphogranulomatose vénérienne), <p>la Commission considère que TRUVADA peut être prescrit aux sujets à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle ayant choisi de recourir à la prophylaxie pré-exposition, lorsqu'il apparaît indispensable pour réduire la transmission du VIH.</p> <p>Une information détaillée sur les différentes mesures de minimisations des risques, les modalités du traitement, ses bénéfices et ses inconvénients, doit être fournie aux sujets avant toute décision thérapeutique. L'attention doit être attirée sur la nécessité d'un suivi médical régulier pour permettre notamment une détection précoce d'une séroconversion ou une dégradation de la fonction rénale, qui impose l'arrêt immédiat du traitement et une consultation médicale spécialisée.</p>

► Demandes de données

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

La Commission souhaite réévaluer TRUVADA dans la prophylaxie pré-exposition, selon l'évolution du contexte et des données disponibles.

► Autres demandes

La Commission souhaite que la prescription initiale soit ouverte aux médecins généralistes volontaires et compétents dans la prescription de cette prophylaxie. Elle souligne qu'une information des professionnels de santé (médecins généralistes, pharmaciens...) sur la prise en charge des personnes concernées par cette prophylaxie est nécessaire.

Compte tenu de l'existence de données démontrant l'efficacité d'un schéma d'administration discontinu, la Commission regrette que cette modalité n'ait pas fait l'objet d'une demande d'AMM. Elle souhaite que le laboratoire sollicite une actualisation de l'AMM afin d'intégrer cette modalité d'utilisation.

La Commission recommande également la prise en charge du préservatif qui représente l'outil central de la prévention contre l'infection par le VIH et les autres IST.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale : 21/02/2005 (procédure centralisée)</p> <p>Dans la prophylaxie pré-exposition :</p> <ul style="list-style-type: none">- RTU depuis le 4 janvier 2016 (fin au 1^{er} mars 2017)- AMM (extension d'indication) : 18/08/2016 <p>Engagements dans le cadre de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none">- Plan de gestion des risques (PGR)- Mesures additionnelles de réduction du risque : le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser TRUVADA chez des patients adultes recevront un dossier d'information pour le médecin comportant le RCP et une brochure éducationnelle appropriée, telle que décrit ci-dessous :<ul style="list-style-type: none">○ brochure éducationnelle sur l'atteinte rénale des sujets traités pour le VIH, incluant les messages suivants :<ul style="list-style-type: none">• il existe un risque accru de maladie rénale associé aux médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil comme TRUVADA chez les patients infectés par le VIH• TRUVADA ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale que s'il est jugé que les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels• l'utilisation de TRUVADA doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques. Dans le cas d'utilisation de TRUVADA avec des médicaments néphrotoxiques, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance étroite selon la périodicité recommandée• la fonction rénale des patients doit être évaluée avant d'instaurer le traitement par TRUVADA• l'importance de la surveillance régulière de la fonction rénale au cours du traitement par TRUVADA• la périodicité recommandée pour la surveillance de la fonction rénale en tenant compte de la présence ou de l'absence de facteurs de risque supplémentaires d'insuffisance rénale• des instructions sur l'utilisation de la règle de calcul pour déterminer la clairance de la créatinine.○ brochure éducationnelle sur la PrEP destinée aux prescripteurs intitulée « Informations importantes de sécurité destinées aux prescripteurs à propos de TRUVADA dans l'indication de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) » :<ul style="list-style-type: none">• rappel des informations clés de sécurité concernant l'utilisation de TRUVADA dans la PrEP• rappel des facteurs permettant d'identifier les sujets à haut risque d'acquisition du VIH-1• rappel sur le risque de développement de résistance au VIH-1 chez les sujets présentant une infection par le VIH-1 non diagnostiquée• présentation d'informations de sécurité concernant l'observance du traitement, le dépistage du VIH, les effets rénaux et osseux et le statut sérologique du VHB.○ liste de contrôle pour les prescripteurs dans l'indication PrEP,
-----	--

	<p>avec rappels des évaluations et conseils à fournir lors de la première consultation et lors du suivi.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ brochure éducationnelle sur la PrEP destinée aux sujets à risque intitulée « Informations importantes à propos de l'utilisation de TRUVADA pour réduire le risque d'acquisition de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) » (devant être remise par le professionnel de santé) : <ul style="list-style-type: none"> • rappels sur les informations que le sujet doit connaître avant et pendant la prise de TRUVADA dans la réduction du risque d'acquisition de l'infection par le VIH ; • rappel sur l'importance d'une observance stricte du schéma posologique recommandé ; • informations sur la façon de prendre TRUVADA ; • informations sur les effets indésirables éventuels ; • informations sur la façon de conserver TRUVADA. ○ carte de rappel dans l'indication PrEP (devant être remise par le professionnel de santé) : <ul style="list-style-type: none"> • rappel concernant l'observance du schéma posologique ; • rappel concernant l'importance de se rendre aux consultations planifiées.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.</p>
Classement ATC	<p>J Anti-infectieux à usage systémique</p> <p>J05 Antiviraux à usage systémique</p> <p>J05A Antiviraux à action directe</p> <p>J05AR Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances</p> <p>J05AR03 ténofovir disoproxil et emtricitabine</p>

02 CONTEXTE

TRUVADA est une association fixe de deux antirétroviraux, l'emtricitabine (analogue nucléosidique) et le ténofovir disoproxil fumarate (analogue nucléotidique), disposant d'une AMM en Europe dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte depuis 2005.

En France, TRUVADA fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)¹ depuis le 25 novembre 2015 en « prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée ». Deux schémas d'administration sont possibles dans le cadre de cette RTU :

- l'administration continue (1cp/j),
- l'administration discontinue, en fonction de l'activité sexuelle, selon les mêmes modalités que dans l'étude IPERGAY.

Le 18 août 2016, l'EMA a accordé à TRUVADA une extension d'indication en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut

¹ Haute Autorité de Santé. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de TRUVADA (emtricitabine / fumarate de tenofovir disoproxil) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/truvada_annexe_rtu_has_2015.pdf

risque de contamination, en association à des pratiques sexuelles à moindre risque. Dans ce cadre, la modalité d'utilisation retenue est le schéma d'administration en continu.

Le présent avis concerne la demande d'inscription de la spécialité TRUVADA sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication avec le schéma d'administration continu.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« *Traitement de l'infection par le VIH 1 :*

TRUVADA est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH 1.

Prophylaxie pré-exposition (PrEP) :

TRUVADA, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP pour l'ensemble des informations relatives à la posologie.

« Posologie

Traitement ou prévention de l'infection par le VIH chez les adultes : un comprimé, une fois par jour.

Des formulations distinctes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH 1 s'il devient nécessaire d'arrêter l'administration ou de modifier la dose de l'un des composants de TRUVADA. [...] »

Populations particulières

Personnes âgées : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale : L'emtricitabine et le ténofovir sont éliminés par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir augmente chez les sujets insuffisants rénaux (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Chez les sujets présentant une clairance de la créatinine (ClCr) < 80 mL/min, TRUVADA devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels. Voir tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations de posologie chez les sujets insuffisants rénaux pour la PrEP

Insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min)	Des données limitées issues d'études cliniques sont en faveur d'une administration de TRUVADA une fois par jour chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr de 60 à 80 ml/min. L'utilisation de TRUVADA n'est pas recommandée chez les personnes non infectées par le VIH-1 ayant une ClCr < 60 ml/min car elle n'a pas été étudiée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).
Insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 mL/min)	L'utilisation de TRUVADA n'est pas recommandée dans cette population.
Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) et patients hémodialysés	L'utilisation de TRUVADA n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

05 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Cf. RCP pour l'ensemble des mises en garde et précautions d'emploi concernant la PrEP mais aussi le traitement du VIH 1.

« Généralités

Transmission du VIH : Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduit sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Patients porteurs de souches du VIH-1 présentant des mutations

TRUVADA doit être évité chez les patients prétraités par antirétroviraux et porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

TRUVADA n'est pas toujours efficace dans la prévention de l'acquisition du VIH-1. Le délai pour que la protection soit efficace après avoir débuté le traitement par TRUVADA n'est pas connu.

TRUVADA doit être utilisé dans la prophylaxie pré-exposition au VIH uniquement dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection au VIH-1, comprenant l'utilisation d'autres méthodes de prévention du risque d'infection (par exemple : usage correct et systématique de préservatifs, connaissance du statut sérologique du VIH-1, dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles).

Risque de résistance en cas d'infection par le VIH-1 non détectée :

TRUVADA doit être utilisé pour réduire le risque d'acquisition du VIH-1 uniquement chez des sujets dont le statut sérologique du VIH est contrôlé négatif (voir rubrique 4.3 du RCP). Pendant la prise de TRUVADA dans la prophylaxie pré-exposition, le statut sérologique du VIH de ces sujets doit être contrôlé de nouveau à intervalles réguliers (par exemple : au moins tous les trois mois), en utilisant un test combiné antigène/anticorps.

L'utilisation de TRUVADA seul ne constitue pas un traitement complet de l'infection au VIH-1 et des mutations de résistance au VIH-1 sont apparues chez les sujets prenant du TRUVADA seul qui ont une infection au VIH-1 non détectée.

Si des symptômes cliniques compatibles avec une infection virale aiguë sont présents et si l'on suspecte des expositions récentes au VIH-1 (< 1 mois), l'utilisation de TRUVADA doit être retardée d'au moins un mois et le statut VIH-1 doit être reconfirmé avant de débuter le traitement par TRUVADA dans la prophylaxie pré-exposition.

Importance de l'observance :

Il doit être expliqué aux sujets non infectés par le VIH-1 de respecter strictement le schéma posologique recommandé de TRUVADA. L'efficacité du TRUVADA dans la diminution du risque d'acquisition du VIH-1 est fortement corrélée à l'observance comme cela a été démontré par les concentrations sanguines en médicament.

Patients infectés par le virus de l'hépatite B ou C

Les patients infectés par le VIH-1 atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. Les médecins doivent se référer aux

recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC).

La tolérance et l'efficacité du TRUVADA dans la PrEP n'ont pas été établies chez les patients infectés par le VHB ou le VHC.

En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments. Voir également Utilisation avec le lédirasvir et le sofosbuvir ci-dessous.

Le ténofovir (sous forme de fumarate de disoproxil) est indiqué dans le traitement de l'infection par le VHB et l'emtricitabine a montré une activité contre le VHB dans les études pharmacodynamiques, mais la tolérance et l'efficacité de TRUVADA n'ont pas été spécifiquement établies pour le traitement de l'infection chronique à VHB.

L'arrêt du traitement par TRUVADA chez les patients infectés par le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients infectés par le VHB arrêtant le traitement par TRUVADA doivent être étroitement surveillés au plan clinique et biologique pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B pourra s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait entraîner une décompensation hépatique.

[...]

Effets sur la fonction rénale

L'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par le rein à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés avec le fumarate de ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.8 du RCP).

Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les sujets avant l'initiation du traitement par TRUVADA dans l'infection au VIH-1 ou dans la prophylaxie pré-exposition.

Chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque rénaux, il est recommandé de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines d'utilisation, après trois mois d'utilisation et tous les trois à six mois par la suite.

Chez les sujets présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Voir également Co-administration d'autres médicaments ci-dessous.

[...]

TRUVADA dans la PrEP :

TRUVADA n'a pas été étudié chez les sujets non infectés par le VIH-1 ayant une clairance de la créatinine < 60 ml/min, par conséquent son utilisation n'est pas recommandée dans cette population. Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 60 ml/min chez tout patient recevant TRUVADA, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie (voir rubrique 4.8 du RCP, tubulopathie proximale). L'interruption du traitement par TRUVADA doit être envisagée chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruption du traitement par TRUVADA doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

[...]

Co-administration d'autres médicaments

L'utilisation de TRUVADA doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique (voir rubrique 4.5 du RCP). S'il est impossible d'éviter l'utilisation

concomitante de TRUVADA et d'agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë faisant suite à l'instauration d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à forte dose ou associant plusieurs AINS ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH-1 traités par le fumarate de ténofovir disoproxil et présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Si TRUVADA est administré avec un AINS, il convient d'effectuer une surveillance adéquate de la fonction rénale.

Un risque plus élevé d'insuffisance rénale a été rapporté chez des patients infectés par le VIH-1 recevant le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat. Une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire chez ces patients (voir rubrique 4.5 du RCP). Chez les patients infectés par le VIH-1 présentant des facteurs de risque rénaux, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un inhibiteur de protéase potentialisé doit être soigneusement évaluée.

TRUVADA ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), du ténofovir alafénamide ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine (voir rubrique 4.5 du RCP). TRUVADA ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.

Utilisation avec le lédipasvir et le sofosbuvir

Il a été montré que la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat).

La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante lédipasvir/sofosbuvir et le fumarate de ténofovir disoproxil ainsi qu'un inhibiteur de protéase du VIH potentialisé doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

Co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine :

Cette co-administration n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5 du RCP). Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées, l'administration concomitante d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg et de fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.
[...] »

06 BESOIN MEDICAL^{2,3}

L'infection par le VIH est une maladie grave, pouvant mettre en jeu, en l'absence de traitement, le pronostic vital. En France, elle est devenue une maladie chronique grâce aux molécules

² Prise en charge des personnes vivantes avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Pr Philippe Morlat.

³ CMIT. Infection à VIH et SIDA. In PILLY : ALINEA Plus Ed ; 2014 : pp 391-405

antirétrovirales qui permettent de contrôler la réplication virale. Le VIH est délétère à travers deux mécanismes :

- la destruction progressive du système immunitaire par l'infection des lymphocytes TCD4 et l'activation immunitaire qui conduit à de multiples phénomènes immunitaires pathologiques dont la destruction des lymphocytes CD4. Sans intervention thérapeutique, cette destruction aboutit en quelques années au stade clinique de SIDA, caractérisé par la survenue d'affections opportunistes ;
- l'activation immunitaire chronique induite par la réplication virale, délétère pour de nombreux organes (cœur, os, vaisseaux, rein).

Selon le rapport Morlat², le nombre personnes infectées par le VIH en France est estimé à environ 150 000 dont près de 20% ignore leur séropositivité. L'incidence de l'infection est estimée entre 7 000 et 8 000 nouvelles contaminations soit un taux d'incidence de 17 à 19 pour 100 000 personnes-années pour la France entière (métropole et départements d'outre-mer). L'incidence de la maladie est plus élevée chez les HSH qui représentent environ 40 à 50% des nouvelles contaminations soit un taux d'incidence de l'ordre de 1 000 pour 100 000 personnes-années.

Les rapports sexuels sont le principal mode de contamination chez l'adulte (98% des contaminations). Certains facteurs augmentent le risque de transmission : rapport anal, lésions génitales, saignements, coexistence d'une infection sexuellement transmissible (IST) avec ulcérations favorisant le passage du virus.

En l'absence de traitement curatif, l'objectif est de prévenir l'infection par le VIH. La prévention repose sur un ensemble mesures comportant le dépistage du VIH, le conseil et le soutien, l'accès aux préservatifs et au matériel pour la sécurité des injections. L'utilisation de préservatifs permet de prévenir la transmission sexuelle du VIH, mais aussi des autres IST dans plus de 94%⁴.

Chez les malades infectés par le VIH, l'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec), est l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/mL et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³ afin d'empêcher la progression vers le stade SIDA et le décès. Le contrôle de la réplication virale chez un patient séropositif réduit aussi le risque de transmission sexuelle et justifie à l'heure actuelle une approche de santé publique fondée sur le concept de « test and treat ».

En dépit des progrès accomplis dans la prévention et la prise en charge des personnes infectées par le VIH, le nombre d'infections par le VIH reste élevé en France et stable depuis 2010, montrant que l'épidémie n'est pas contrôlée. Par ailleurs, l'augmentation importante des IST autres que le VIH chez les HSH est particulièrement préoccupante, notamment l'augmentation des syphilis précoces, des infections à gonocoques, des lymphogranulomatoses vénériennes rectales (infections dues à une souche particulièrement invasive de *Chlamydia trachomatis* de sérovar L) et des infections rectales à *Chlamydia* non L⁵. Cette tendance est liée à l'augmentation des comportements à risque et pourrait être favorisée par l'adoption des méthodes de prévention alternatives au préservatif, tel que le TASP (« treatment as prevention », permettant de rendre la charge virale indétectable et de diminuer le risque de transmission du VIH) qui ne protègent pas des autres IST⁶.

Aussi, il persiste un besoin médical important dans la prévention de l'infection par le VIH mais aussi des autres IST, d'autant que le nombre de contaminations ne baisse pas.

⁴ World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations – 2016 update. Available on the WHO website (<http://www.who.int>)

⁵ Santé Publique France. BEH. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. N° 41-42 | 29 novembre 2016.

⁶ Centre régional de ressources, d'information et de prévention sur le VIH/sida, les IST, les hépatites et l'éducation à la vie affective et sexuelle Rhones-Alpes. Fiches pratiques prévention. La situation du VIH en 2015. Disponible sur http://education-sante-ra.org/publications/2015/fiche_pratique_crips_13.pdf

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

TRUVADA est le seul médicament disposant d'une AMM dans la prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination.

07.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

TRUVADA représente un outil supplémentaire qui s'intègre dans une stratégie globale de prévention du VIH reposant principalement sur l'utilisation du préservatif.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

PAYS	AMM	Prise en charge
Allemagne	18/08/2016 : TRUVADA, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en PrEP pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination.	Non
Espagne		En cours
Italie		En cours
Royaume-Uni		En cours
Canada	26/02/2016 : TRUVADA is indicated in combination with safer sex practices for PrEP to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in adults at high risk.	En cours
Etats-Unis	16/07/2012 : TRUVADA is indicated in combination with safer sex practices for PrEP to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk.	Oui

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

09.1 Dans l'extension d'indication

Néant

09.2 Dans le traitement de l'infection par le VIH

Motif de l'avis CT (date)	Inscription (21 septembre 2005)
Indication	Traitement des adultes infectés par le VIH-1 , en association avec d'autres ARV
SMR	Important dans le cadre d'une association d'ARV
ASMR	« Par rapport à l'administration séparée des 2 spécialités actuellement disponibles emtricitabine (EMTRIVA) et ténofovir (VIREAD), 1 gélule et 1 comprimé pelliculé en 1 prise par jour, l'association fixe TRUVADA (emtricitabine et ténofovir DF) en 1 prise par jour n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu chez les sujets adultes ne nécessitant pas d'ajustement posologique. »
Motif de l'avis CT (date)	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données (23 janvier 2008)
SMR	Important dans le cadre d'une association d'ARV
ASMR	« Par rapport à l'administration séparée des 2 spécialités actuellement disponibles (emtricitabine) EMTRIVA et (ténofovir) VIREAD, 1 gélule et 1 comprimé pelliculé en 1 prise par jour, l'association fixe TRUVADA (emtricitabine et ténofovir) en 1 prise par jour n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu chez les sujets adultes ne nécessitant pas d'ajustement posologique. »
Motif de l'avis CT (date)	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données + Renouvellement d'inscription (6 juillet 2011)
SMR	Important dans le cadre d'une association d'ARV
ASMR	« Au vu des données disponibles la Commission considère que la spécialité TRUVADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à KIVEXA. La Commission prend acte des recommandations du groupe d'experts (rapport Yéni 2010) sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH qui précisent que TRUVADA doit être préféré à KIVEXA si la charge virale plasmatique est $\geq 100\ 000$ copies/ml en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou efavirenz (SUSTIVA), en raison du risque d'échec virologique plus élevé avec KIVEXA dans cette sous population (résultats intermédiaires de l'étude ACTG A5202). »
Motif de l'avis CT (date)	Renouvellement d'inscription (6 janvier 2016)
SMR	Important dans l'indication de l'AMM
ASMR	NA

Le laboratoire GILEAD n'a pas réalisé de développement clinique spécifique en vue de l'utilisation de TRUVADA en prophylaxie pré-exposition (PrEP).

Le laboratoire a présenté plusieurs études académiques réalisées dans différentes populations :

- chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) séronégatifs ayant des comportements sexuels à risque : études IPrEX⁷ (dans 6 pays dont les Etats-Unis), PROUD⁸ (en Angleterre) et IPERGAY⁹ (en France et au Canada) ; CDC¹⁰ (Etats-Unis),
- chez des sujets hétérosexuels ayant des relations sexuelles à risque (couples sérodiscordants, zone endémique) : études PARTNERS PrEP (au Kenya et en Ouganda) et TDF2¹¹ (au Botswana).

Deux études conduites chez des femmes africaines en âge de procréer vivant en zone endémique (VOICE et FEM-PrEP) n'ont pas été versées au présent dossier. A noter que ces études ont été arrêtées prématurément pour manque d'efficacité.

Toutes ces études, ont été réalisées avec un schéma d'administration continu de TRUVADA, à l'exception de l'étude IPERGAY qui a évalué un schéma d'administration discontinu.

Il est à noter que, conformément à la demande du laboratoire GILEAD, seul le schéma d'administration continu dispose d'une AMM en Europe (AMM identique à l'AMM américaine).

Seules les deux études principales dont les rapports ont été soumis par le laboratoire (iPrEX et Partners PrEP), relatives à l'utilisation de TRUVADA selon le schéma d'administration continu, sont décrites dans ce document pour l'analyse de l'efficacité. Une synthèse rappelant les résultats de l'ensemble des études évaluées dans le cadre de la RTU est également présentée à titre indicatif.

L'étude IPERGAY, seule étude réalisée en France et ayant évalué l'administration discontinu de TRUVADA dans la PrEP (hors AMM), est décrite en annexe à titre indicatif.

⁷ Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587-2599.

⁸ McCormack S, Dunn DT, Desai M et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53-60.

⁹ Molina J-M, Capitant C, Spire B et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2237-2246

¹⁰ Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64:79-86

¹¹ Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-434.

010.1 Efficacité

10.1.1 Population HSH

Etude	iPrEX (Preexposure Prophylaxis Initiative ou CO-US-104-0288)
Promoteur	NIH/DAIDS en collaboration avec la fondation Bill Gates
Type d'étude	Phase III, contrôlée vs placebo, randomisée, double aveugle
Dates et lieux	<ul style="list-style-type: none">• 11 centres dans 6 pays (Pérou, Equateur, Brésil, Etats-Unis, Thaïlande, Afrique du Sud)• Juillet 2007 – Mai 2012
Objectifs	<ul style="list-style-type: none">• Evaluer l'efficacité de TRUVADA versus placebo, en plus des mesures de prévention standard, en PrEP dans la cadre d'un schéma continu, en termes de réduction de l'incidence de l'infection par le VIH-1 chez des HSH à haut risque d'infection par le VIH.• Evaluer la tolérance d'une PrEP par TRUVADA versus placebo.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Principaux critères d'inclusion :<ul style="list-style-type: none">- Age \geq 18 ans- Homme dès la naissance- Non infecté par le VIH- Ayant des rapports sexuels à risque : rapports anaux sans préservatif, plus de 3 partenaires hommes dans les 6 mois précédant l'inclusion, prostitution- DFG \geq 60 mL/min• Principaux critères de non inclusion :<ul style="list-style-type: none">- Infection active et sévère- Hépatite B aigue- Antécédent de fracture pathologique- Traitements immunologiques et antirétroviraux- Contre-indication au ténofovir ou à l'emtricitabine- Infection par le VHB
Traitements	Après stratification par centre, les sujets étaient randomisés selon un ratio 1 :1, selon les groupes de traitement suivants : <ul style="list-style-type: none">• TRUVADA : 1 comprimé/jour• Placebo : 1 comprimé/jour
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none">• La durée de l'étude était prévue jusqu'à l'obtention de 85 infections par le VIH. Les visites étaient prévues à S4, S8, S16, S16, S24 puis toutes les 12 semaines.• Les participants de l'étude devaient remplir un questionnaire tous les mois et un calendrier de leur activité sexuelle et de leur observance du traitement prophylactique. Un échantillon de 52 participants avait une mesure de la concentration plasmatique de ténofovir.
Critère de jugement principal	Incidence de la séroconversion, évaluée par un test VIH de dépistage rapide confirmé par un western blot et une PCR ARN VIH, dans certains cas, selon un algorithme pré-spécifié.
Plan d'analyse statistique	<ul style="list-style-type: none">• L'observation de 85 cas incidents d'infection VIH-1 a été jugée suffisante pour avoir une puissance d'au moins 80% avec un risque de première espèce unilatéral à 0,05 de rejeter une hypothèse nulle d'efficacité \leq 30% si l'efficacité réelle était \geq 60%.• L'analyse du critère principal d'efficacité a été faite en intention de traiter modifiée (ITT modifiée), qui comprenait les données de tous les sujets randomisés avec au moins 1 test VIH post-inclusion, en excluant ceux avec de l'ARN du VIH-1 détecté à l'inclusion.• Une analyse a également été réalisée en séparant les périodes de bonne (>50%) et de mauvaise (<50%) observance par l'intermédiaire d'une variable dépendante du temps.

► Résultats

Population étudiée :

Sur les 4 905 sujets sélectionnés, 2 499 (1 251 dans le groupe TRUVADA et 1 248 dans le groupe placebo) ont été inclus dans l'étude. La majorité des sujets ont été inclus au Pérou (56%). La durée médiane du suivie a été de 62,3 mois, soit 3 324 personnes-années (médiane : 1,2 ans ; maximum : 2,8 ans). Vingt et un participants ont arrêté temporairement la PrEP pour recevoir une prophylaxie post-exposition : 8 dans le groupe TRUVADA et 13 dans le groupe placebo.

L'observance des prises, mesurée par comptage des comprimés, a été comparable entre les 2 groupes de traitement (95% dans les deux groupes). La répartition des sujets selon les populations d'analyse est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Répartition des sujets de l'étude iPrEX

Population	TRUVADA (N=1 251)	Placebo (N=1 248)
Randomisés	1 251 (100%)	1 248 (100%)
ITT	1 226 (98%)	1 225 (98%)
Infectés à l'inclusion	2 (<1%)	8 (<1%)
ITT modifiée	1 224 (>99%)	1 217 (>99%)
Arrêt du traitement en raison d'un EI ou d'une anomalie du bilan biologique	25 (2%)	27 (2%)
Arrêt prématuré de l'étude	162 (13%)	147 (12%)
Décès	1 (<1%)	4 (<1%)
Décision du sujet	40 (3%)	45 (4%)
Perdu de vue	108 (8%)	85 (7%)
Décision de l'investigateur	9 (<1%)	4 (<1%)
Autre	4 (<1%)	9 (<1%)

L'âge moyen des sujets inclus était de 27 ans [18-67 ans]. Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des sujets de l'étude iPrEX à l'inclusion

Population	TRUVADA (N=1 251)	Placebo (N=1 248)
Âge (années), moyenne (ET)	27,5 (8,6)	26,8 (8,5)
Groupe ethnique, N (%)		
Noirs/Afro-américains	117 (9)	97 (8)
Blancs	223 (18)	208 (17)
Métis/Autres	849 (68)	878 (70)
Asiatiques	62 (5)	65 (5)
Facteur de risque sexuel lors de la sélection		
Partenaires dans les 12 semaines précédentes, moyenne (ET)	18 (35)	18 (43)
RARNP* au cours de 12 semaines précédentes, N (%)	732 (59)	753 (60)
RARNP* avec partenaires VIH+ (ou statut inconnu) au cours des 6 mois précédents, N (%)	992 (79)	1009 (81)
Partenaire VIH+ connu au cours des 6 mois précédents, N (%)	23 (2)	32 (3)
Ayant eu des rapports sexuels tarifés au cours des 6 mois précédents, N (%)	517 (41)	510 (41)
Séroreactivité pour la syphilis, N (%)	164 / 1 240 (13)	162 / 1 239 (13)
Infection sérique par le virus <i>Herpes simplex</i> de type 2, N (%)	458 / 1 241 (37)	430 / 1 243 (35)
Leucocyte estérase positive dans les urines, N (%)	23 (2)	22 (2)

*RARNP = Rapport anal réceptif non protégé

Critère principal de jugement de l'efficacité :

Une séroconversion a été mise en évidence chez 110 sujets, dont 10 pour lesquels la primo-infection n'avait pas été détectée à l'inclusion (8 dans le groupe placebo ; 2 dans le groupe TRUVADA).

Parmi les 100 sujets infectés au cours de l'étude, 36 sujets étaient dans le groupe TRUVADA et 64 dans le groupe placebo, correspondant à une incidence de l'infection par le VIH de 2,9% (36 / 1 217) dans le groupe TRUVADA versus 5,2% (64 / 1 224) dans le groupe placebo, soit une réduction relative de 44% de l'incidence de l'infection VIH (IC95% [15% ; 63%]). Après un ajustement sur la différence d'âge entre les deux groupes, l'efficacité relative a été de 43% de réduction de risque (IC95% [14% ; 62%]).

La réduction du risque a été statistiquement significative en faveur de TRUVADA, mais l'hypothèse nulle d'une efficacité < 30% ne peut être rejetée dans l'analyse ITT modifiée et dans l'analyse ITT (tableau 4).

Tableau 4 : Efficacité sur le risque d'infection par le VIH dans l'étude iPrEX

Critère de jugement principal	TRUVADA (N=1 251)	Placebo (N=1 248)	P
ITT modifiée			
Séroconversion/N	36 / 1 217 (2,9%)	64 / 1 224 (5,2%)	0,005*
Réduction relative du risque [IC95%]	44% [15% ; 63%]		
ITT			
Séroconversion/N	38 / 1 225 (3,10%)	72 / 1 226 (5,9%)	0,001*
Réduction relative du risque [IC95%]	47% [22% ; 64%]		

*test du log-rank

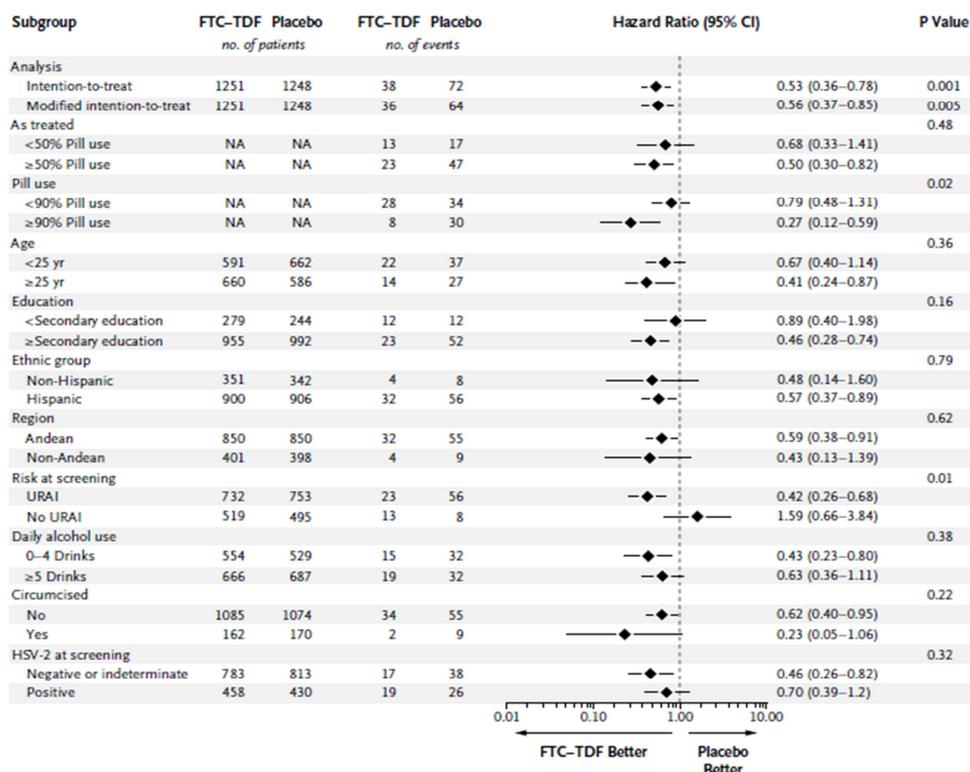
Analyses en sous-groupes :

L'efficacité a été fortement impactée par l'observance du traitement mesurée sur la base du comptage des comprimés.

La réduction relative du risque versus placebo n'a été significative que chez les sujets qui avaient une observance ≥ 50% (réduction du risque de 50% [18 ; 70] ; p=0,006), mais l'hypothèse nulle d'une efficacité < 30% ne peut être rejetée. En analyse *post-hoc*, l'hypothèse nulle d'une efficacité < 30% en termes de réduction relative du risque peut être rejetée uniquement chez les sujets ayant un niveau d'observance ≥ 90% : réduction du risque de 73% [41 ; 88] ; p < 0,001).

L'efficacité a également été fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée dans une analyse cas-témoins par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament.

Figure 1 : Incidence de l'infection par le VIH chez les sujets recevant du TRUVADA selon les sous-groupes dans l'étude iPrEX



URAI = Rapport anaux réceptifs non-protégés

10.1.2 Population hétérosexuelle

Etude	PARTNERS PrEP (ou CO-US-104-0380)	
Promoteur	Université de Washington en collaboration avec la fondation Bill Gates	
Type d'étude	Phase III, contrôlée vs placebo, randomisée, double aveugle	
Dates et lieux	<ul style="list-style-type: none"> • 9 centres dans 2 pays (Kenya et Ouganda) • Juin 2008 à Juillet 2011 	
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'efficacité du ténofovir disoproxil fumarate (VIREAD) et de l'association fixe ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TRUVADA) en PrEP avec un schéma d'un comprimé par jour, en plus des mesures de prévention standard, en termes de réduction de l'incidence de l'infection par le VIH-1 chez des sujets adultes hétérosexuels non infectés par le VIH en couple avec une personne infectée par le VIH-1. • Evaluer la tolérance d'une PrEP par TRUVADA ou VIREAD versus placebo. 	
Critères d'inclusion	<p>Cas index (sujet non infecté)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans et \leq 65 ans - Non infecté par le VIH (deux tests rapides négatifs) - DFG \geq 60 mL/min - Bilirubine totale $<$ 1,5N et ASAT/ALAT $<$ 2N - Non infecté par le VHB • Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Glycosurie ou protéinurie \geq 1+ à la bandelette urinaire - Infection active et sévère - Traitements immunologiques et antirétroviraux 	<p>Partenaire (sujet infecté)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Infecté par le VIH-1 avec un test ELISA positif - CD4 $>$ 250 cellules/mm³ - Pas d'antécédent d'événement classant SIDA • Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Sujets qui ne remplissent pas les conditions d'instauration d'un traitement antirétroviral.
Traitements	<p>Les sujets étaient randomisés en 3 groupes dans un ratio 1 : 1 : 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRUVADA : 1 comprimé par jour et un placebo de VIREAD (1 cp/j) • VIREAD (300mg) : 1 comprimé par jour et un placebo de TRUVADA (1 cp/j) • Placebo : un placebo de VIREAD (1 cp/j) et un placebo de TRUVADA (1 cp/j) <p>Analyse des concentrations de TRUVADA : les sujets infectés par le VIH ont été appariés avec deux sujets témoins séronégatifs, un de chaque groupe de traitement selon le site de l'étude. Des dosages des composants et de leurs métabolites ont été réalisés.</p>	
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Le suivi de l'étude était prévu sur au minimum 24 mois et au maximum 36 mois. • Les visites étaient prévues tous les mois. Tous les participants ont reçu un ensemble complet des services de prévention du VIH-1 : dépistage du VIH-1 avec des conseils personnalisés, vaccination contre l'hépatite B, dépistage et traitement des IST, préservatifs gratuits avec formation et conseils sur la circoncision masculine et la PrEP. 	
Critère de jugement principal	Incidence de la séroconversion, évaluée par un test VIH de dépistage rapide confirmé par un western blot et une PCR ARN VIH dans certains cas selon un algorithme pré-spécifié.	
Plan d'analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> • L'évaluation de l'efficacité a été faite en intention de traiter modifiée (mITT) qui inclue les données pour tous les sujets partenaires randomisés éligibles, à l'exclusion des sujets qui ont été testés positifs au moment de la randomisation (par des tests fait à l'inclusion mais analysés <i>a posteriori</i>). • Un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié par site a été utilisé pour l'analyse principale. Deux comparaisons statistiques entre les groupes ont été réalisées. La première comparaison considérant comme hypothèse nulle l'absence d'efficacité de la prophylaxie pré-exposition (tester l'hypothèse nulle d'un HR à 1). La deuxième comparaison considérait comme hypothèse nulle une efficacité de moins de 30% (hypothèse nulle d'un HR = 0,7). Le niveau de significativité a été fixé à $p = 0,05$ (bilatéral). Par ailleurs, des tests unilatéraux avec $\alpha = 0,025$ ont été utilisés pour comparer chaque groupe actif avec le placebo, sans ajustement pour les comparaisons multiples. 	

► Résultats

Population étudiée :

Un total de 7 856 couples séro-discordants a été sélectionné, 4 758 couples ont été inclus et 4 747 couples ont été suivis (1 584 dans le groupe VIREAD, 1 579 dans le groupe TRUVADA et 1 584 dans le groupe placebo). La répartition des sujets selon les populations de l'analyse est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Répartition des sujets de l'étude PARTNERS PrEP

Population	VIREAD	TRUVADA	Placebo
Couples randomisés	1 589 (100%)	1 583 (100%)	1 586 (100%)
Population en ITT	1 584 (> 99%)	1 579 (> 99%)	1 584 (> 99%)
Population en ITT modifiée	1 572 (99%)	1 568 (99%)	1 568 (99%)
ITT modifiée			
Aucune visite de suivi	7 (< 1%)	8 (< 1%)	10 (< 1%)
Infectés à l'inclusion	5 (< 1%)	3 (< 1%)	6 (< 1%)

Pour 62% des couples suivis, le partenaire séronégatif était de sexe masculin. Entre 61% et 64% des participants séropositifs étaient des femmes qui avaient majoritairement entre 23 ans et 44 ans. Parmi les participants séropositifs, le nombre médian de CD4 était de 495 cellules/mm³ (intervalle interquartile : 375-662), 80% avaient un taux de CD4 \geq 350 cellules/mm³, et la charge virale médiane était de 3,9 log₁₀ copies/mL (intervalle interquartile : 3,2-4,5). Il s'agissait dans la majorité des cas (98%) de couples mariés avec une durée médiane de vie commune de 7 ans. Environ 80% des couples avaient des enfants. Les couples de l'étude avaient en moyenne 4 rapports sexuels par mois et pour un quart d'entre eux un rapport sexuel non protégé dans le mois précédent.

Le suivi était complet pour 96% des participants. Un suivi total de 7 830 personnes-années était disponible (médiane : 23 mois ; intervalle interquartile : 16-28). Le traitement étudié a été distribué lors de 96% des visites. Le motif le plus fréquent de non-distribution était la grossesse (avec une incidence de 11,9 ; 8,8 et 10,0 grossesses pour 100 femmes-années dans les groupes VIREAD, TRUVADA et placebo, respectivement).

D'après le comptage des comprimés dans les boîtes retournées aux centres, 97% des comprimés ont été pris (sur 98% des boîtes retournées) et environ 90% des sujets ont pris plus de 90% des doses de traitement.

Critère principal de jugement de l'efficacité :

Une séroconversion VIH-1 a été observée chez 96 participants, dont 14 étaient déjà infectés à l'inclusion (ARN du VIH-1 dans les échantillons plasmatiques obtenus lors à l'inclusion) : 5 dans le groupe VIREAD, 3 dans le groupe TRUVADA et 6 dans le groupe placebo. Parmi les 82 infections à VIH-1 survenues après randomisation, 17 ont concernées des participants du groupe VIREAD, 13 des participants du groupe TRUVADA et 52 des participants du groupe placebo, correspondant à une réduction relative de l'incidence de l'infection à VIH-1 par rapport au placebo, de 67% avec le VIREAD (IC 95% [44 ; 81]; p <0,001) et de 75% avec le TRUVADA (IC 95% [55 ; 87], p <0,001). L'hypothèse nulle d'une efficacité < 30% a été rejetée dans l'analyse en ITT modifiée (tableau 6).

Tableau 6 : Séro-incidence dans les 3 groupes pour les partenaires non infectés (ITM)

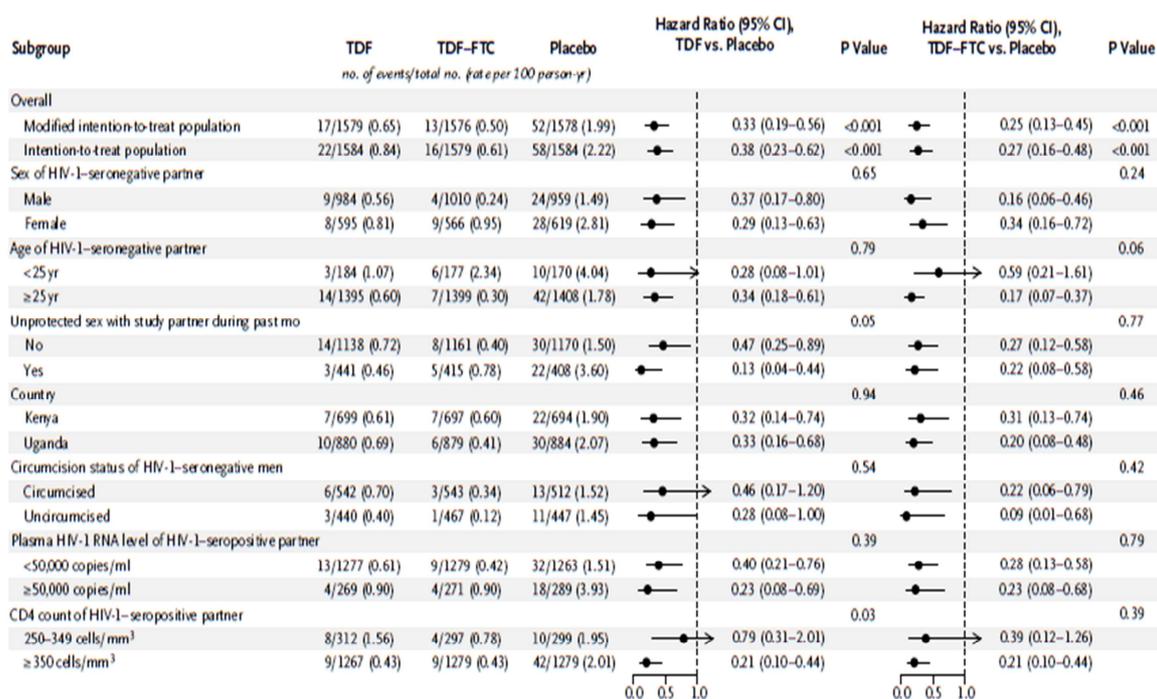
	Placebo	TRUVADA	VIREAD
Séroconversion/N ^a	52 / 1 578	13 / 1 576	17 / 1 579
Incidence pour 100 personnes-années, % [IC à 95 %]	1,99 [1,49 ; 2,62]	0,50 [0,27 ; 0,85]	0,65 [0,38-1,05]
Réduction du risque relatif versus placebo, % [IC à 95 %]	-	67 [44 ; 81]	75 [55 ; 87]

^a Réduction du risque relatif calculé pour la cohorte ITM d'après la séroconversion incidente (après l'inclusion). Les comparaisons des groupes recevant le médicament actif sont faites par rapport au placebo.

Analyses en sous-groupe :

L'effet protecteur de la PrEP a été globalement homogène au sein des sous-groupes explorés (Figure 2).

Figure 2 : Analyses de sous-groupes pour le critère de jugement principal (infection par le VIH)



L'efficacité a également été fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée dans une analyse cas-témoins par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament.

10.1.3 Synthèse des données évaluées dans le cadre de la RTU

Le tableau 7 et la figure 3 résument l'effet préventif du VIH par TRUVADA démontré au cours des études cliniques.

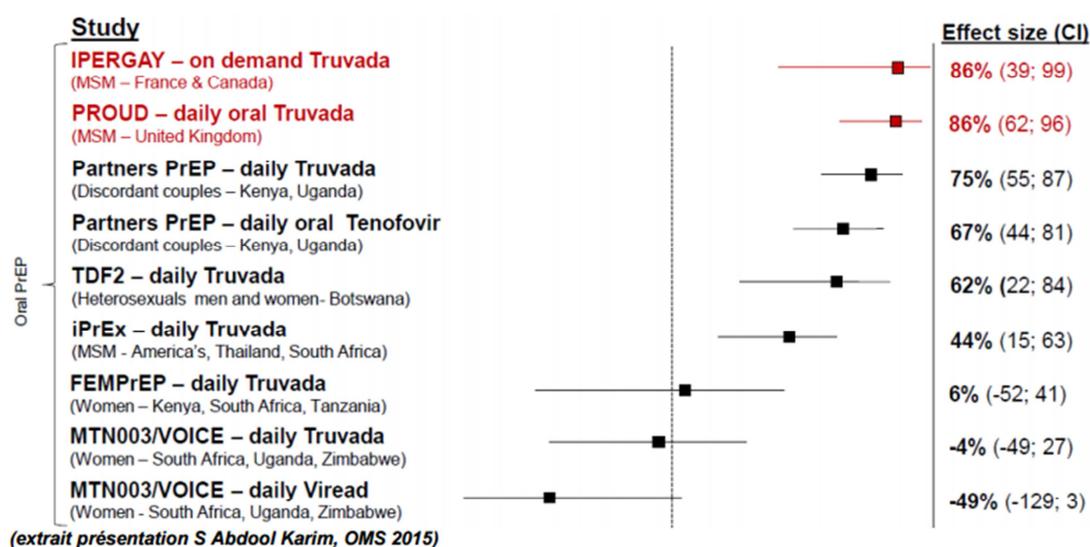
Tableau 7 : Synthèse des résultats des études cliniques évaluées en vue de la RTU de TRUVADA dans la PrEP

Etude	Type d'étude	Résultats : Incidence de l'infection par le VIH (analyse mITT)			Taille de l'effet versus placebo : Réduction du risque [IC 95%]	
		placebo	TDF/FTC	TDF		
HSH séronégatifs, à haut risque						
iPrEX	Phase III N = 2499	64/1217 (5,2%) 4,3/100 PA*	36/1224 (2,9%) 2,3/100 PA*	-	44% [15 ; 63]	
IPERGAY	Phase III N = 414	14/201 (7%) 6,6/100 PA*	2/199 (1%) 0,91/100 PA*	-	86% [40 ; 98]	
PROUD	Etude pilote N = 544	20/255 (7,8%) 9/100 PA*	3/268 (1,1%) 1,2/100 PA*	-	86% [64 ; 96]	
Hétérosexuels en couples séro-discordants						
PARTNERS PrEP	Phase III N= 4747	52/1568 (3,3%) 1,99/100 PA*	13/1568 (0,8%) 0,50/100 PA*	17/1572 (1,1%) 0,65/100 PA*	TDF/FTC 75% [54 ; 86%]	TDF 67% [54% ; 86%]
TDF2	Phase II N=1219	24/599 (4%) 3,1/100 PA*	9/601 (1,5%) 1,2/100 PA*	-	62% [21,5 ; 83,4]	
Hétérosexuels femmes, à haut risque						
FEM-PrEP	Phase III	35/1032 (3,4%) 5,0/100 PA*	33/1024 (3,2%) 4,7/100 PA*		NS	
VOICE	Phase IIb	35/999 (3,5%) 4,2/100 PA*	61/985 (6,2%) 4,7/100 PA*	52/993 (5,2%) 6,3/100 PA*	NS	

*PA = personnes-années

TDF/FTC = ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TRUVADA) ; TDF = ténofovir seul (VIREAD)

Figure 3 : Efficacité préventive du VIH par TRUVADA démontré au cours des études cliniques (extrait de la RTU).



010.2 Résistance

Selon l'ANSM (extrait de la RTU) :

« Le tenofovir disoproxil fumarate présente une barrière génétique élevée à la résistance, avec une rare émergence de la mutation K65R, signature de résistance. L'emtricitabine est un antiviral proche structurellement de la lamivudine, avec en commun la mutation M184V signature de résistance. Contrairement au tenofovir, l'emtricitabine comme la lamivudine est caractérisée par une faible barrière génétique à la résistance.

Dans le cadre des essais PrEP, les résistances ont été principalement observées lors de la mise sous traitement par TRUVADA alors que le sujet était en cours de séroconversion.

Le principal risque virologique associé à l'utilisation du TRUVADA dans le cadre de la PrEP est le risque d'émergence de résistance en cas de séroconversion sous traitement.

Soit un traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP est initié alors que la personne est en cours de séroconversion et que cette primo-infection n'est pas détectée, soit la personne séroconvertit alors qu'elle est en cours de traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP.

Les données de résistance rapportées dans les essais PrEP le sont principalement dans le contexte d'une mise sous traitement alors que la personne est en cours de primo-infection.

Au total, les données concernant le risque d'acquisition de résistance au tenofovir dans le cadre de la PrEP sont rassurantes (Tableau 8).

Tableau 8 : Mutations de résistance du VIH au cours des principaux essais de PrEP (à partir d'une présentation du Professeur Brun Vezinet, CSST du 26 janvier 2015)

Etude	Bras de comparaison	Séroconversions Incidentes	Mutations de résistance	
			Sanger	UDS
iPrEx	TDF/FTC (1226)	48	0	1 M184I (0,75%)
	Placebo (1224)	83	0	1M184V (2,75%) +1 K65R (1,64%)
US MSM	TDF (201)	0	0	Non réalisé
	Placebo (199)	3	0	Non réalisé
TDF2 Botswana	TDF/FTC (611)	9	0	0
	Placebo (608)	24	0	1 K65R (<1%)
Partners PrEP	TDF/FTC(2215)	21	0	2 M184V/I (5-7%) + 1 M184V/I + K65R (1%) + 1 K65R + 1M184V (1-7%)
	TDF (2212) Placebo (réassigné à un des 2 autres bras en cours d'essai)		31	
FEM-PrEP	TDF/FTC (1062)	33	3M184V	+1 M84 I (0,66%)
	Placebo (1058)	35	1M184V	+3 M84V/I (0,7-1,4%)

A noter, dans l'essai IPERGAY, 2 séroconversions incidentes sans émergence de mutations de résistance et dans l'essai PROUD, 3 séroconversions incidentes dont 1 observée à la semaine 4 suggérant 1 infection antérieure à l'initiation de la PrEP (avec présence de la mutation M184). Aucune mutation de résistance au tenofovir n'a été observée dans les deux essais.

Le risque de résistance doit être minimisé par l'exclusion d'une séroconversion en cours avant d'initier le traitement et par un suivi régulier des séroconversions en cours de traitement. »

010.3 Tolérance

10.3.1 Données issues de la RTU

Selon l'ANSM (extrait de la RTU) :

« Sur la base principalement des essais iPrEx et Partners PrEP, il peut être souligné les éléments suivants :

Au plan général :

La tolérance était satisfaisante chez les personnes recevant TRUVADA, et généralement comparable au bras placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe TRUVADA étaient, comme attendu, les effets gastrointestinaux (principalement nausées survenant dans les 4 premières semaines de traitement). Peu d'effets indésirables graves ou d'arrêt de traitement pour effets indésirables ont été rapportés dans les essais PrEP (y compris dans les essais PROUD et IPERGAY).

Au plan de la tolérance rénale :

Elle était principalement explorée selon les critères suivants : élévation de la créatininémie et diminution de la clairance à la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire, hypophosphatémie, protéinurie, glycosurie et autres marqueurs d'atteintes tubulaires.

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.

Une sous-étude optionnelle de détection des tubulopathies infracliniques a été réalisée dans cet essai. Elle a porté sur 1137 participants (563 sous FTC/TDF et 574 sous placebo) et avec une durée médiane de suivi de 1,9 ans.

La tubulopathie était définie par une anomalie de deux paramètres sur les 4 suivants : fraction d'excrétion urinaire du phosphate (>18%), fraction d'excrétion urinaire de l'acide urique (>15%), glycosurie > 30mg/dl avec glycémie normale (<100mg/dl), protéinurie >30mg/dl.

Avec cette définition, deux cas de tubulopathie rénale ont été détectés, tous deux dans le bras placebo.

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 créatininémie. Il n'a pas été observé de tubulopathie rénale proximale associée à la prise de TDF dans les essais cliniques de la PrEP.

Au plan de la tolérance osseuse :

Elle était principalement explorée à travers le nombre de fracture et dans certains essais par l'évolution de la densité minérale osseuse mesurée par DEXA.

Une légère diminution de la densité minérale osseuse au niveau du rachis et de la hanche a été observée dans les bras TRUVADA de l'étude iPrEX par rapport au bras placebo, sans conséquences cliniques. Parmi 498 participants (n= 247 bras TDF-FTC, 251 bras placebo) une diminution de 0,91% (IC95 : -1,44% à -0,38% ; p=0,001) au niveau du rachis et de -0,61% (IC95 : -0,96% à -0,27% ; p=0,001) au niveau de la hanche a été observée à 2 ans par rapport au bras placebo. Au-delà, les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Il n'y avait pas de différence en termes de fracture entre les 2 bras. De même, dans l'essai de tolérance MSM safety trial, une baisse modérée de la densité minérale osseuse a été observée chez les sujets recevant VIREAD : diminution de la densité minérale osseuse de 1,1% au niveau du col du fémur et 0,8% au niveau de la hanche totale (différence statistiquement significative par rapport au placebo/pré-traitement). Cette baisse a été observée au cours de la 1^{ère} année de traitement, et semble s'être stabilisée au-delà. Elle n'a pas été associée à un risque plus élevée de fracture.

Dans l'essai TDF-2 (hétérosexuels séronégatifs au Botswana), des diminutions limitées mais statistiquement significatives de la densité minérale osseuse ont été objectivées au niveau de l'avant-bras, de la hanche et de la colonne vertébrale chez les participants ayant reçu TDF-FTC par rapport à ceux ayant reçu Placebo (n=109 TDF-FTC, 112 Placebo pour lesquels une mesure de la DMO a été effectuée). La pertinence clinique dans cette population où plus de la moitié des participants présentait une faible DMO à l'inclusion reste incertaine.

Aucune augmentation du risque de fracture n'a été rapportée dans les études PrEP.

Tableau 9 : Résumé des données de tolérance des essais IPREX et PARTNERS

	IPREX		PARTNERS	
	TDF/TFC N = 1 251	Placebo N = 1 248	TDF/TFC N = 1 579	Placebo N = 1 584
% de patients avec EI	69%	70%	86%	85%
% de patients avec EIG	5%	5%	7,3%	7,4%
% arrêt de traitement	2%	2%	0,7%	0,6%
Anomalies de la créatinine sérique	2%	1%	1,2%	0,8%
Hypophosphatémie	14%	13%	8,8%	8,6%
Fractures	1%	<1%	<1%	<1%

Des données de tolérance rassurantes ont été également été fournies par une étude dédiée chez les HSH aux Etats-Unis (Grohskopf LA et al. JAIDS 2013).

Les données de tolérance issues des essais IPERGAY (administration non continue avec notamment double dose initiale de TRUVADA) et PROUD sont en cohérence avec ces résultats. Comme dans les autres essais PrEP, les effets les plus fréquemment reliés au TRUVADA sont les effets gastro-intestinaux.

Au total, le profil de risque du TRUVADA a été largement caractérisé depuis des années au cours du développement clinique et de la phase post commercialisation chez les personnes infectées par le VIH. Il est attendu que le profil de sécurité, et en particulier la toxicité rénale, ne soit pas dégradé chez les personnes séronégatives compte tenu des moindres comorbidités et comédications. Ainsi, dans les essais PrEP, le profil de tolérance était globalement comparable dans les bras TRUVADA et Placebo et il n'a pas été identifié de craintes particulières.

Il a été décidé que les mêmes modalités de surveillance de la fonction rénale chez les patients infectés par le VIH soient appliquées aux personnes traitées dans le cadre de la PrEP. Une vigilance particulière est d'autant plus requise sur les aspects d'automédication, notamment avec anti-inflammatoires pouvant majorer la toxicité rénale du TRUVADA. »

10.3.2 Données issues du RCP

Selon le RCP en vigueur :

« Aucun nouvel effet indésirable lié à TRUVADA n'a été identifié dans les deux études randomisées contrôlées versus placebo (iPrEX, Partners PrEP) au cours desquelles 2 830 adultes non infectés par le VIH-1 ont reçu du TRUVADA une fois par jour en prophylaxie pré-exposition. Les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 71 semaines et de 87 semaines respectivement. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans le bras TRUVADA de l'étude iPrEX a été les céphalées (1 %). »

10.3.3 Données issues du PGR

Les risques importants identifiés du Plan de Gestion des Risques de TRUVADA dans le traitement de l'infection par le VIH n'ont pas été modifiés : néphrotoxicité, événements osseux liés à la tubulopathie rénale proximale, perte de densité minérale osseuse (DMO), exacerbation hépatique post-traitement chez les individus infectés par le VHB, interaction avec la didanosine, pancréatite, acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose et la lipodystrophie.

010.4 Données d'utilisation

10.4.1 Données issues de la RTU

Dans le cadre de la RTU, un suivi des sujets a été réalisé grâce à un registre en ligne, sur la base du volontariat des médecins prescripteurs. Entre le 4 janvier 2016 et le 30 juin 2016, 268 médecins ont rempli un formulaire d'instauration de PrEP par TRUVADA pour 1 077 sujets. Parmi eux, 867 formulaires complets ont été fournis par 121 médecins (absence de date d'initiation pour 147 formulaires et 63 formulaires incomplets) et ont pu être analysés. Les prescripteurs exerçaient dans 80 services hospitaliers et deux CeGIDD¹². La majorité des sujets participants résidait en Ile de France (60%) et était donc suivi dans des centres parisiens (528/867, 61%).

Tableau 10 : Répartition des participants à la RTU dans les régions représentant plus de 3% des participations

Région	Sujets renseignés N = 1 077	Demandes analysés N = 867
Île-de-France	633 (58,8%)	528 (60,9%)
Auvergne-Rhône-Alpes	124 (11,5%)	86 (9,9%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	121 (11,2%)	94 (10,8%)
Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées	51 (4,7%)	39 (4,5%)
Nord-Pas-de-Calais-Picardie	43 (4%)	42 (4,8%)

Caractéristique des participants :

L'âge moyen des participants était de 38 ans (médiane d'âge à 37 ans, Q1-Q3 : 30-44 ans, 87% < 50 ans). La majorité était des hommes (96%), considérés à haut risque d'infection par voie sexuelle (864/867) (tableau 11).

Tableau 11 : Critères de haut risque des sujets participants au registre de la RTU

Critère de haut risque	N = 864
HSH ou personnes transgenres remplissant au moins 1 des critères suivants	840 (97,2%)
• Rapport anal non-protégé avec au moins deux partenaires dans les 6 mois	625 (74,4%)
• IST dans les 12 mois	252 (30%)
o Syphilis	73 (8,7%)
o Gonorrhée	90 (10,2%)
o Chlamydiae	86 (10,2%)
o Primo-infection VHB	1 (0,1%)
o Primo-infection VHC	5 (0,6%)
• Recours à la prophylaxie post-exposition plusieurs fois dans les 12 mois	100 (11,9%)
• Usage de drogue psychoactive au cours de rapports sexuels	175 (20,8%)
Autres sujets à haut risque dont l'indication est posée au cas par cas	33 (3,8%)
• Prostitution incluant des rapports non-protégés	7 (21,1%)
• Sujets séronégatifs ayant des rapports sexuels avec des personnes à risque :	13 (39,4%)
o Provenant d'une région endémique	2 (6,1%)
o Ayant des partenaires multiples	11 (33,3%)
o Usagers de drogues par voie IV	1 (15,2%)
• Rapports sexuels non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant les risques de transmission du VIH : verrues anales, saignements, IST	5 (15,2%)
• Autre situation de risque élevé	11 (33,3%)
Données manquantes	8 (0,9%)

¹² CeGIDD = Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles (IST)

Tous les participants étaient séronégatifs pour le VIH. Néanmoins, un western blot réalisé deux mois après l'inclusion a mis en évidence qu'un des sujets inclus dans la RTU était en phase de séroconversion au moment de l'inclusion.

Un sujet parmi les 103 pour lesquels le statut virologique VHB était disponible avait l'Ag HBs identifié dans le sang. Ce sujet a été traité par un schéma de PrEP en continu (la traitement PrEP à la demande ne pouvant être proposé en cas d'infection par le VHB).

De même, un seul sujet était infecté par le VHC parmi les 99 sujets dont la sérologie était disponible.

La clairance de la créatinine était déclarée ≥ 50 mL/min pour 92% des individus. Pour les 8% restants, aucune contre-indication en lien avec la clairance de la créatinine n'a été signalée par le médecin.

Modalités d'administration de la PrEP :

La majorité des sujets a reçu un schéma de PrEP non continu (65% vs 34% pour le schéma continu).

Incidence de la séroconversion :

Entre le 4 janvier 2016 et le 30 juin 2016, deux séroconversions ont été rapportées :

- Un homme de 32 ans qui recevait la PrEP selon un schéma à la demande. La séroconversion a été détectée 2 mois après le début de la PrEP. Le test ELISA de 4^{ème} génération fait à l'inclusion était négatif. Après deux mois de traitement par TRUVADA, une éruption a conduit à recherché l'ARN viral par PCR sur l'échantillon prélevé à l'inclusion. Une charge virale de 800 000 copies/mL a été mise en évidence confirmant une infection VIH avant traitement. Il a été révélé que le patient avait été infecté trois semaines avant l'inclusion.
- Un homme de 31 ans recevant la PrEP par TRUVADA en continue a été primo-infecté un mois après l'inclusion dans la RTU. Plusieurs mutations associées à des résistances ont été identifiées : M184V/I, 101, 15V, 69K, 89I. Le patient rapportait ne pas utiliser de préservatifs avant l'inclusion. La date d'infection a été estimée 6 à 9 jours après l'initiation de la PrEP lors de rapports multiples dans un autre pays. Selon le médecin prescripteur, le patient était observant et ne prenait pas de traitement concomitant.

Il est à noter qu'au 9 septembre 2016, 1 661 sujets avaient été renseignés. Le rapport complet de la RTU n'est pas encore disponible.

010.5 **Résumé & discussion**

Efficacité

L'AMM de TRUVADA (avec un schéma d'un comprimé par jour) en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque d'acquisition du VIH, s'appuie principalement sur deux études de phase III :

- étude iPrEX ayant inclus des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), séronégatifs, réalisée dans 6 pays : Pérou (3 centres) ; Equateur (1 centre) ; Brésil (3 centres) ; Etats-Unis (2 centres) ; Thaïlande (1 centre) et Afrique du Sud (1 centre) entre juillet 2007 et mai 2012,
- étude Partners PrEP ayant inclus des sujets adultes hétérosexuels non infectés par le VIH en couple avec une personne infectée par le VIH-1, réalisée dans 2 pays : Kenya (4 centres) et Ouganda (5 centres) entre juin 2008 et juillet 2011.

L'étude iPrEx a comparé l'efficacité préventive de TRUVADA (1 cp/j en continue) à un placebo chez des HSH considérés comme étant en situation de haut risque d'acquisition du VIH¹³. Sur les 4905 sujets qui ont été sélectionnés, 2 499 (1 251 dans le groupe TRUVADA et 1 248 dans le groupe placebo) ont été inclus dans l'étude. La cohorte a été suivie pendant 3 324 personnes-années (médiane : 1,2 an ; maximum : 2,8 ans).

Un total de 110 sujets a rapporté une séroconversion, dont 10 étaient déjà infectés à l'inclusion (ARN du VIH-1 dans les échantillons plasmatiques obtenus lors à l'inclusion) : 8 dans le groupe placebo ; 2 dans le bras TRUVADA.

L'incidence de l'infection par le VIH au cours de l'étude a été de 2,9% (36/1 217) dans le groupe TRUVADA versus 5,2% (64/1 224) dans le groupe placebo, soit une différence de risque de 2,3%. La réduction relative du risque d'acquisition du VIH a été significative en faveur de TRUVADA (44% ; IC 95% [15% ; 63%]), mais l'hypothèse nulle d'une efficacité inférieure à 30% en termes de réduction relative du risque ne peut être rejetée (hypothèse d'efficacité prédéfinie).

Dans les analyses en sous-groupes, la réduction relative du risque d'acquisition du VIH n'a été significative que chez les sujets qui avaient une observance \geq 50% (réduction du risque de 50% [18 ; 70]). En analyse post-hoc, l'hypothèse nulle d'une efficacité inférieure à 30% en termes de réduction relative du risque ne pouvait être rejetée que chez les sujets qui avaient un niveau d'observance \geq 90% : réduction du risque de 73% [41 ; 88] ; $p < 0,001$.

L'efficacité a été également fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament.

L'étude Partners-PrEP a comparé l'efficacité préventive de TRUVADA ou VIREAD versus placebo chez des personnes hétérosexuelles, sérodiscordants, considérés comme étant en situation de haut risque d'acquisition du VIH. Un total de 7 856 couples sérodiscordants a été sélectionné, 4 758 couples ont été inclus et 4747 couples ont été suivis (1 584 dans le groupe VIREAD, 1579 dans le groupe TRUVADA et 1 584 dans le groupe placebo). Le partenaire infecté ne devait pas recevoir de traitement antiviral dans cette étude (critère de non inclusion). La cohorte a été suivie pendant 7 830 personnes-années (médiane : 23 mois; intervalle interquartile : 16-28).

La séroconversion VIH-1 a été observée chez 96 participants, dont 14 étaient déjà infectés à l'inclusion (ARN du VIH-1 dans les échantillons plasmatiques obtenus lors à l'inclusion) : 5 dans le groupe VIREAD, 3 dans le groupe TRUVADA et 6 dans le groupe placebo. Parmi les 82 infections à VIH-1 développées après randomisation, 17 étaient dans le groupe VIREAD, 13 étaient dans le groupe TRUVADA et 52 dans le groupe placebo, ce qui correspond à une réduction relative de l'incidence de l'infection à VIH-1, par rapport au placebo, de 67% avec le VIREAD (IC 95% [44 ; 81]; $p < 0,001$) et de 75% avec le TRUVADA (IC 95% [55 ; 87], $p < 0,001$).

L'hypothèse d'une efficacité inférieure à 30% a été rejetée dans l'analyse en ITT modifiée.

L'efficacité a été également fortement corrélée à l'observance telle qu'évaluée par la détection des concentrations plasmatiques ou intracellulaires de médicament.

Les résultats des autres études considérées comme supports sont concordants avec ceux des deux études principales.

Il est à noter que l'étude IPERGAY, seule étude réalisée en France chez les HSH avec un schéma d'administration discontinu (en fonction de l'activité sexuelle) n'a pas été déposée par le laboratoire GILEAD dans le cadre de l'AMM. Cette étude a montré une efficacité du même ordre que celle observée avec le schéma continu, avec une réduction relative du risque d'infection de l'ordre de 86% (IC95% [40 ; 98] ; $p = 0,002$). Les pratiques sexuelles des participants (en termes de nombre de rapports, nombres de rapports anaux réceptifs sans préservatifs et nombre médian de partenaires sexuels) n'ont pas été significativement modifiées au cours de la période d'étude.

La proportion de participants ayant une nouvelle IST (gorge, anus ou voies urinaires) a été de 41% dans le groupe TRUVADA et 33% dans le groupe placebo : 81 participants (20%) ont eu des infections à Chlamydia, 88 (22%) des infections à gonorrhée, 39 (10%) la syphilis et 5 (1%) le virus de l'hépatite C.

¹³ Ayant des rapports sexuels à risque : rapports anaux sans préservatif, plus de 3 partenaires hommes dans les 6 mois, prostitution

Impact sur l'épidémie du VIH

Au vue des données disponibles, la PrEP par TRUVADA pourrait contribuer à réduire l'incidence des infections par le VIH en France. Cependant, son impact en vie réelle n'est, à ce jour, pas démontré.

Impact de la PrEP sur les comportements à risque et les autres IST

Les données issues des études cliniques n'ont pas mis en évidence d'augmentation des comportements à risques (désinhibition, augmentation du nombre de partenaires et réduction de l'utilisation du préservatif) chez les patients traités par TRUVADA versus le placebo. Cependant, les études ayant été réalisées sur des périodes relativement courtes dans le cadre d'une surveillance rapprochée, ce risque ne peut être écarté en conditions réelles d'utilisation.

Risque d'émergence de résistances à TRUVADA

Le principal risque virologique associé à l'utilisation du TRUVADA dans le cadre de la PrEP est le risque d'émergence de résistance en cas de séroconversion sous traitement.

Les données concernant le risque d'acquisition de résistance au ténofovir dans le cadre de la PrEP sont, à ce jour, rassurantes. Ce risque doit être minimisé par l'exclusion d'une séroconversion en cours avant d'initier le traitement et par un suivi régulier des séroconversions en cours de traitement.

Tolérance

Dans les différentes études, le profil de tolérance a été satisfaisant et comparable dans les bras TRUVADA et Placebo et il n'a pas été identifié de nouvel signal de tolérance.

Les risques importants connus incluent (Plan de Gestion des Risques) : néphrotoxicité, événements osseux liés à la tubulopathie rénale proximale, la perte de densité minérale osseuse (DMO), exacerbation hépatique post-traitement chez les individus infectés par le VHB, interaction avec la didanosine, pancréatite, acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose et la lipodystrophie.

Des données à long terme manquent actuellement sur la toxicité rénale et osseuse après de longues périodes d'utilisation de TRUVADA pour la PrEP chez des sujets par ailleurs sains.

Il a été recommandé que les mêmes modalités de surveillance de la fonction rénale chez les patients infectés par le VIH soient appliquées aux personnes traitées dans le cadre de la PrEP. Une vigilance particulière est d'autant plus requise sur les aspects d'automédication, notamment avec anti-inflammatoires pouvant majorer la toxicité rénale du TRUVADA.

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

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

Discussion sur l'impact de santé publique

Compte tenu des données d'efficacité et des données de tolérance et considérant les limites en termes de transposabilité des résultats des essais cliniques menées dans des conditions optimales

avec une offre renforcée de prévention (dépistage régulier, counseling et mise à disposition gratuite et régulière de préservatifs), l'impact de TRUVADA tant au titre individuel que collectif reste à démontrer en conditions réelles et sera fortement dépendant :

- du degré d'adhésion des personnes à haut risque de contamination à la PrEP (lié à l'adaptation aux besoins individualisés de prévention, à la satisfaction du traitement et à la qualité de vie sexuelle) ;
- de l'observance du traitement cruciale pour l'efficacité de la PrEP ;
- de l'impact de cette pratique sur les comportements vis-à-vis du recours aux autres outils classiques de prévention des IST avec le risque d'une augmentation de la transmission des autres IST déjà en recrudescence en France (syphilis, gonocoques, lymphogranulomatose vénérienne), en cas de baisse de rapports protégés par le préservatif ;
- des conditions optimales de traitement préventif qui restent à définir, d'une possible résistance aux antirétroviraux et d'une toxicité, notamment rénale, susceptible de survenir chez des individus sains et qui risque d'être majorée par l'utilisation d'un schéma continu plutôt qu'un schéma discontinu.

En conséquence, TRUVADA en prophylaxie pré-exposition apporte une réponse théorique au besoin de santé médical identifié en tant que mesure complémentaire aux autres moyens de prévention déployés dans une approche globale de prévention du VIH et des autres IST chez les patients à haut risque de contamination mais dont les pratiques sexuelles doivent rester à moindre risque. L'impact en pratique et l'ampleur des nouvelles contaminations évitées sur la régression de l'épidémie du VIH reste à démontrer.

Enfin, TRUVADA en prophylaxie pré-exposition a un impact sur le système de soins de par la formation nécessaire des acteurs et professionnels de santé et l'augmentation du recours aux soins portés par les consultations liées à l'instauration et au suivi du traitement et par le suivi biologique régulier (statut sérologique, fonction rénale). La question de l'efficacité de cette stratégie parmi les différentes stratégies de prévention possibles (stratégies comportementales incluant l'utilisation du préservatif, prophylaxie post-exposition, dépistage, traitement antiviral des personnes vivant avec le VIH) mérite d'être évaluée.

010.6 Programme d'études

Tableau 12 : Etudes prévues dans la PrEP

Etude	Description de l'étude	Critère de jugement principal	Nb de sujets prévus	Date d'analyse des données
GS-US-412-2055	Phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association fixe emtricitabine/ténofovir alafénamide (F/TAF) en une fois par jour dans la PrEP chez des hommes et des femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes à haut risque de transmission du VIH-1	Incidence de séroconversion pour 100 patients/années lorsque le dernier patient inclus aura atteint 48 semaines et que 50% des patients auront atteint 96 semaines de suivi	5 000	Résultats prévus pour fin 2019
PREVENIR	Etude ANRS sur la mise en place d'une stratégie de prévention basée sur la PrEP par TRUVADA chez des sujets à haut risque d'infection par le VIH en Ile-de-France	Incidence du VIH chez les HSH et transgenres, en Ile-de-France, au cours de la 3 ^{ème} année de l'étude	3 000	Résultats prévus pour 2020

Dans le cadre de la PrEP par TRUVADA, un registre français de suivi des résistances en lien avec Santé Publique France est également prévu.

011.1 Stratégie de prophylaxie pré-exposition du VIH

La stratégie de prophylaxie pré-exposition du VIH a fait l'objet de recommandations nationales et internationales (OMS⁴, CDC¹⁴) définissant les populations éligibles, les modalités d'administration et de suivi. Selon les recommandations françaises en vigueur¹⁵ :

L'identification des personnes-cibles doit être la plus objective possible et réalisée au décours d'un entretien personnalisé confidentiel cherchant à définir les situations à risque.

La prescription de la PrEP doit :

- s'intégrer à une démarche préventive combinée vis-à-vis du VIH mais aussi vis-à-vis des virus des hépatites virales et des autres IST ;
- être accompagnée par un dispositif d'aide à l'observance et une surveillance clinique et biologique avant et pendant la période d'utilisation (comprenant en particulier une surveillance régulière de la tolérance de la PrEP et un dépistage du VIH et des autres IST).

11.1.1 Sujets éligibles

HSH ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH

Le groupe d'experts recommande que la PrEP :

- soit considérée comme une modalité de prévention **s'inscrivant dans une démarche de santé sexuelle globale** (BIII) ;
- **s'inscrive comme une modalité de prévention complémentaire** des autres modalités déjà préconisées dans le cadre de la prévention dite « combinée » de l'infection VIH qui prend en compte l'ensemble des stratégies de prévention (stratégies comportementales, utilisation du préservatif, dépistage, traitement antirétroviral des PVVIH et prophylaxie post exposition) (BIII) ;
- puisse être prescrite aux HSH non infectés par le VIH :
 - o rapportant des relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de six mois (AII) ;
 - o **ou ayant présenté plusieurs épisodes d'IST** (syphilis, infections à Chlamydia, gonococcie ou primo-infection par les virus des hépatites B ou C) dans l'année **ou ayant eu plusieurs recours à une prophylaxie antirétrovirale post-exposition** dans l'année ou ayant l'habitude de consommer des substances psycho-actives lors des rapports sexuels (BIII).
- soit **réalisée avec un accompagnement** visant à favoriser l'adhésion à cette modalité de prévention et l'adoption à terme de pratiques sexuelles à moindre risque vis-à-vis de toutes les IST (BIII) ;
- **s'accompagne d'une réévaluation du statut vaccinal** des personnes et de la proposition, si nécessaire, de vaccinations vis-à-vis des virus des hépatites A et B (AII) et du méningocoque (BIII).

Le groupe d'experts recommande que les personnes transgenres ayant des relations sexuelles non protégées bénéficient de la prescription de PrEP selon les mêmes indications que chez les HSH (BIII).

Personnes transgenres ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH

Le groupe d'experts recommande que les personnes transgenres ayant des relations sexuelles

¹⁴ CDC. Preexposure prophylaxis for the prevention of hiv infection in the united states – 2014 a clinical practice guideline. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>

¹⁵ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Actualisation 2015 : Prophylaxie pré-exposition. Mis en ligne sur le site du Conseil National du SIDA. Octobre 2015. Disponible sur : <http://www.cns.sante.fr/spip.php?article537>

non protégées bénéficient de la prescription de PrEP selon les mêmes indications que chez les HSH (BIII).

Personnes chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas

- Usager de drogues intraveineuses avec partage de seringues (AI)
- Personne en situation de prostitution exposée à des rapports sexuels non protégés (BIII)
- Personne en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH (BIII)

Ainsi le groupe d'experts recommande de ne pas prescrire de PrEP aux personnes exposées aux situations suivantes :

- Relations entre HSH non protégées mais ne correspondant pas à une situation à haut risque de transmission du VIH
- Relations hétérosexuelles non protégées mais ne correspondant pas à une situation à haut risque de transmission du VIH
- Relations hétérosexuelles avec un PVVIH sous traitement antirétroviral efficace (ARN VIH plasmatique < 50 copies/mL).
- Souhait de procréation naturelle chez des couples séro-discordants.

11.1.2 Modalités d'administration

Le groupe d'experts recommande de ne pas débuter la prescription d'une PrEP avant d'avoir confirmé l'absence d'infection par le VIH chez la personne destinée à la recevoir.

Dans le cadre de la PrEP par TRUVADA, les modalités de prises recommandées sont :

- soit une prévention continue par un comprimé quotidien ;
- soit une prévention « à la demande » (schéma discontinu) comprenant deux comprimés de pris entre 24h et 2h précédant l'acte sexuel, puis un comprimé 24h et un autre 48h après la prise précédant la relation sexuelle (ou prise continue et quotidienne si des relations ont lieu avant la prise complémentaire suivant l'acte).

L'efficacité de cette modalité de prise n'a toutefois été démontrée que chez des HSH à haut risque d'acquisition du VIH et ne peut donc pas être recommandée chez les autres personnes à risque, en particulier les femmes.

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

11.1.3 Modalités organisationnelles

Le groupe d'experts recommande que la prescription et la surveillance clinique et biologique de la PrEP relèvent de structures où exercent au moins un praticien formé à la prescription des antirétroviraux et des professionnels ou volontaires habilités dans le domaine de la prévention, de l'éducation thérapeutique (dans son sens large étendu à l'éducation pour la santé), du soutien psychologique et de l'accompagnement social.

011.2 Place de TRUVADA dans la PrEP

TRUVADA est le seul médicament qui est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination.

TRUVADA doit être proposé uniquement lorsqu'il apparaît indispensable pour réduire la transmission du VIH. Son intérêt n'a pas été démontré chez les personnes utilisant systématiquement le préservatif ou chez les couples sérodiscordants dont le partenaire infecté par le VIH est virologiquement contrôlé.

La Commission prend note du fait que la modalité d'administration validée par l'AMM est le schéma d'administration continu. Les données existantes ont aussi démontré l'efficacité d'un schéma discontinu qui est majoritairement utilisé en France dans le cadre d'une RTU.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

En prophylaxie pré-exposition (PrEP)

- ▶ L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité, associée à des pratiques sexuelles à moindre risque, entre dans le cadre d'un traitement préventif pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM dans la PrEP. TRUVADA s'intègre dans une stratégie globale de prévention du VIH, en tant que outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée, reposant principalement sur le respect des mesures élémentaires de prévention de la transmission du VIH et des IST telles que l'utilisation du préservatif.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention chez les sujets à haut risque d'infection par le VIH-1.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

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

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRUVADA, en complément d'une stratégie globale de prévention, est important dans la prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection

par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Tenant compte de l'efficacité démontrée dans les études en termes de diminution de l'incidence de l'infection par le VIH chez des sujets à haut risque de contamination, mais considérant que :

- TRUVADA assure une protection partielle contre le VIH fortement dépendante de l'observance (réduction relative du risque de 44 à 86% selon les études), sans effet préventif sur les autres IST,
- TRUVADA expose des personnes non malades à une toxicité, notamment rénale et osseuse,
- le préservatif reste l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection par le VIH et les autres IST,

la Commission considère que TRUVADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie globale de prévention du VIH dont l'outil central doit rester le préservatif.

012.3 Population cible

Selon le rapport du groupe d'expert VIH et la RTU¹, la population cible est représentée principalement par les populations suivantes :

- HSH ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH, non infectés par le VIH :
 - o rapportant des relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de six mois ;
 - o ou ayant présenté plusieurs épisodes d'IST (syphilis, infections à *Chlamydia*, gonococcie ou primo-infection par les virus des hépatites B ou C) dans l'année ou ayant eu plusieurs recours à une prophylaxie antirétrovirale post-exposition dans l'année ou ayant l'habitude de consommer des substances psycho-actives lors des rapports sexuels.
- Les personnes transgenres ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH, selon les mêmes indications que chez les HSH.

Les populations suivantes peuvent aussi bénéficier de la PrEP au cas par cas :

- Usager de drogues intraveineuses avec partage de seringues,
- Personne en situation de prostitution exposée à des rapports sexuels non protégés,
- Personne en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH. Il s'agit de rapports avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée [personne ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1% (La Guyane fait partie des régions concernées), ou usager de drogue injectable] ou avec des facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement).

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

Selon le groupe d'expert VIH « la conjonction des données de deux enquêtes nationales permet d'estimer la population qui pourrait bénéficier en France de la prescription de PrEP à plusieurs dizaines de milliers de personnes. En effet, dans la dernière enquête nationale disponible sur les comportements sexuels en France, 1,6% des hommes de 18 à 69 ans déclarent avoir eu au cours des 12 derniers mois des rapports sexuels avec une personne du même sexe et, dans l'enquête presse gays et lesbiennes 2011, 16 % des HSH non infectés par le VIH et 55% de ceux ignorant leur statut sérologique disent avoir eu au moins une pénétration anale non protégée avec des partenaires occasionnels et sans aucune pratique de réduction de risque discernable dans les 12 derniers mois ».

A titre indicatif, 1 661 personnes avaient été traitées par TRUVADA dans le cadre de la RTU entre le 4 janvier et le 9 septembre 2016.

Selon les experts consultés environ 10 000 à 20 000 sujets pourraient bénéficier de la PrEP en France au cours des prochaines années.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Recommandations inhérentes à la prise en charge

Considérant :

- les recommandations nationales et internationales,
- les bénéfices potentiels de cette pratique (dépistage des sujets à risque et réduction de la transmission du VIH) mais les risques d'un traitement prolongé par TRUVADA (toxicité rénale et osseuse...),
- les incertitudes actuelles sur l'impact de cette pratique sur les comportements vis-à-vis du recours aux autres outils de prévention, notamment sur la baisse du recours au préservatif, avec le risque d'une augmentation de la transmission des autres IST déjà en recrudescence en France (syphilis, gonocoques, lymphogranulomatose vénérienne),

la Commission considère que TRUVADA peut être prescrit aux sujets à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle ayant choisi de recourir à la prophylaxie pré-exposition, lorsqu'il apparaît indispensable pour réduire la transmission du VIH.

Une information détaillée sur les différentes mesures de minimisations des risques, les modalités du traitement, ses bénéfices et ses inconvénients, doit être fournie aux sujets avant toute décision thérapeutique. L'attention doit être attirée sur la nécessité d'un suivi médical régulier pour permettre notamment une détection précoce d'une séroconversion ou une dégradation de la fonction rénale, qui impose l'arrêt immédiat du traitement et une consultation médicale spécialisée.

► Demandes de données

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

La Commission souhaite réévaluer TRUVADA dans la prophylaxie pré-exposition, selon l'évolution du contexte et des données disponibles.

► Autres demandes

La Commission souhaite que la prescription initiale soit ouverte aux médecins généralistes volontaires et compétents dans la prescription de cette prophylaxie.

Elle souligne qu'une information des professionnels de santé (médecins généralistes, pharmaciens...) sur la prise en charge des personnes concernées par cette prophylaxie est nécessaire.

Compte tenu de l'existence de données démontrant l'efficacité d'un schéma d'administration discontinu, la Commission regrette que cette modalité n'ait pas fait l'objet d'une demande d'AMM. Elle souhaite que le laboratoire sollicite une actualisation de l'AMM afin d'intégrer cette modalité d'utilisation.

La Commission recommande également la prise en charge du préservatif qui représente l'outil central de la prévention contre l'infection par le VIH et les autres IST.

Etude	IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays)
Promoteur	ANRS
Type d'étude	Contrôlée vs placebo, randomisée, double aveugle
Dates et lieux	<ul style="list-style-type: none"> • France (6 centres) et Canada (1 centre) • Février 2012 – Octobre 2014
Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • Principal : évaluer l'efficacité du TRUVADA en PrEP selon un schéma à la demande versus placebo en termes de réduction de l'incidence de l'infection par le VIH-1 définie comme la mise en évidence d'anticorps anti-VIH ou de l'antigène p24 dans le sérum chez des sujets adultes hommes ou femmes transgenres non infectés par le VIH et qui ont des rapports sexuels avec des hommes à haut risque d'infection VIH (un rapport anal avec au moins deux partenaires dans les 6 derniers mois). • Secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Evolution du comportement sexuel des sujets et l'éventuelle désinhibition secondaire à la participation à l'étude - Observance et tolérance de la PrEP par TRUVADA
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Homme ou femme transgenre - Rapports sexuels à risque (un rapport anal non protégé avec au moins deux partenaires dans les 6 mois précédant l'inclusion) - Non-infecté par le VIH • Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Infection par le VHB (antigène Hbs positif) - Infection chronique par le VHC - Créatininémie \leq 60 ml/min (Cockcroft–Gault) - ALAT $>$ 2,5N - Glycosurie et protéinurie $>$ 1 croix à la bandelette urinaire
Traitements	<p>Les sujets étaient randomisés selon un ratio 1 :1, par bloc de quatre sujets, après stratification par pays, selon les groupes de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRUVADA : <ul style="list-style-type: none"> - Deux comprimés 24 heures avant le rapport sexuel et un autre comprimé 24 heures et 48 heures après la première prise. - En cas de rapports répétés : un comprimé par jour jusqu'au dernier rapport et les deux comprimés pendant les deux jours suivant ce dernier rapport. • Placebo : selon le même schéma <p>Les visites étaient prévues 4 et 8 semaines après l'inclusion puis toutes les 8 semaines. A chaque visite prévue, des actions de préventions étaient réalisées (coaching interactif et centré sur le sujet selon le modèle de réduction des risques RESPECT, diagnostic et un traitement des IST, distribution gratuite de gel et de préservatifs notamment).</p>
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • Principal : proportion de sujets ayant un diagnostic d'infection par le VIH, définie comme la mise en évidence d'anticorps anti-VIH ou de l'antigène p24 du virus dans le sérum par un test ELISA de 4ème génération ou la détection d'ARN VIH-1 par PCR. • Secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - Observance : comptage des comprimés non pris et concentrations plasmatiques du médicament - Evènements indésirables - Nombre de rapports sexuels, proportion de sujets ayant un rapport anal non protégé, nombre de partenaires et IST dans les 4 semaines avant la visite.
Plan d'analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> • Population d'analyse : <ul style="list-style-type: none"> - ITT : tous les sujets randomisés - ITT modifiée : excluant les sujets infectés ou ayant retiré leur consentement ou perdus de vue avant de recevoir la première dose de PrEP • La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la probabilité cumulée d'infection par le VIH-1 selon le groupe. Le test du log-rank a été utilisé pour effectuer les comparaisons entre les groupes. Pour évaluer le comportement sexuel au cours du temps dans les deux groupes de sujets, un modèle a été utilisée (probit et binomial).

► Résultats

Population étudiée :

Parmi les 445 sujets sélectionnés, 414 ont été randomisés (206 dans le groupe TRUVADA et 208 dans le groupe placebo) dont 400 ont été suivis pendant la période d'étude (3 sujets étaient infectés par le VIH-1, 6 ont retiré leur consentement et 5 ont été perdus de vue).

Au total, 49 participants (12%) ont arrêté l'étude prématurément. La durée médiane du suivi a été de 9,3 mois (intervalle interquartile : 4,9 à 20,6), soit 431,3 personnes-années. La répartition des sujets selon les populations d'analyse est présentée dans le tableau 5.

Tableau 1 : Répartition des sujets de l'étude IPERGAY

Population	TRUVADA	Placebo
Randomisés	206 (100%)	208 (100%)
Traités	199 (97%)	201 (97%)
ITT modifiée	199 (97%)	201 (97%)
Arrêt prématuré de l'étude	23 (12%)	26 (13%)
Retrait du consentement	14 (7%)	17 (8%)
Perdu de vue	6 (3%)	6 (3%)
Autre	3 (1%)	3 (1%)

Les principales caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau 6. Parmi les 400 participants, 56 (14%) (31 dans le groupe TRUVADA et 25 dans le groupe placebo) n'ont pas reçu une prophylaxie post-exposition au cours de la période d'étude.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des sujets de l'étude IPERGAY à l'inclusion

Population	TRUVADA (N=199)	Placebo (N=201)
Hommes, n (%)	199 (100)	199 (100)
Age médian (25-75), années	35 (29-43)	34 (29-42)
Groupe d'âge, n (%)		
18-24 ans	31 (16)	27 (13)
25-29 ans	26 (13)	30 (15)
30-39 ans	72 (36)	73 (36)
40-49 ans	50 (25)	55 (27)
≥ 50 ans	20 (10)	16 (8)
Statut relationnel, n (%)		
Non en couple	144 (72)	149 (74)
En couple avec une personne séropositive	19 (10)	13 (6)
Autre	36 (18)	39 (19)
Usagers de drogue, n (%)	85 (43)	92 (46)
Facteur de risque sexuel lors de la sélection		
Nombre médian de partenaires dans les deux mois (min-max)	8 (5-17)	8 (5-16)
Nombre médian de rapports sexuels dans les 4 semaines (min-max)	10 (6-18)	10 (5-15)
Circoncision, n (%)	38 (19)	41 (20)
IST, n (%)	49 (25)	62 (31)

L'observance de la PrEP a fortement varié d'un sujet à l'autre et pour un même sujet au cours du suivi. Les participants ont pris un nombre médian de 15 comprimés par mois dans les deux groupes placebo. Les résultats du dosage plasmatique ont été cohérents avec ceux du comptage des comprimés avec, pour le groupe TRUVADA, la détection de ténofovir chez 86% des sujets et d'emtricitabine chez 82% des sujets. Tenofovir et emtricitabine ont également été détectés chez 8 participants du groupe placebo, dont 3 qui avaient reçu une prophylaxie post-exposition.

Critère principal de jugement de l'efficacité :

Une séroconversion a été mise en évidence chez 19 participants, dont 3 entre la randomisation et l'inclusion.

Dans l'analyse en ITT modifiée, 16 participants ont été infectés par le VIH-1 après l'inclusion : 2 dans le groupe TRUVADA (incidence de 0,91 pour 100 personnes-années) et 14 dans le groupe placebo (incidence de 6,60 pour 100 personnes-années), correspondant à une réduction relative de l'incidence de l'infection par le VIH-1 de 86% (IC95% [40 ; 98] ; p = 0,002).

Dans l'analyse en ITT, la réduction relative de l'incidence de l'infection par le VIH-1 a été de 82% (IC95% [36 – 97] ; p = 0,002).

Comportements sexuels (critère de jugement secondaire) :

Les pratiques sexuelles des participants (en termes de nombre de rapports, nombres de rapports anaux réceptifs sans préservatifs et nombre médian de partenaires sexuels) n'ont pas été significativement modifiées au cours de la période d'étude.

La proportion de participants ayant une nouvelle IST (gorge, anus ou voies urinaires) a été de 41% dans le groupe TRUVADA et 33% dans le groupe placebo : 81 participants (20%) ont eu des infections à Chlamydia, 88 (22%) des infections à gonocoques, 39 (10%) la syphilis et 5 (1%) le virus de l'hépatite C.