

**COMMISSION NATIONALE D’ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMts

12 juin 2018

Faisant suite à l’examen du 20/03/2018, la CNEDiMts a adopté le projet d’avis le 03/04/2018.

Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire examinée le 12/06/2018.

CONCLUSIONS

EDEN, préservatif masculin lubrifié

Demandeur : Laboratoires Majorelle (France)

Fabricant : Okamoto Rubber Products Co., Ltd. (Thaïlande)

Deux modèles sont proposés par le demandeur

- EDEN, préservatifs lubrifiés (taille classique)
- EDEN XL, préservatifs lubrifiés (taille XL)

Indications retenues :	<p><u>Celles revendiquées par le demandeur :</u> Dans la population générale âgée de plus de 15 ans, prévention des huit infections sexuellement transmissibles suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus de l’immunodéficience humaine (VIH) ; - Virus de l’Herpes simplex (HSV-2) ; - Papillomavirus (HPV) ; - Hépatite B ; - Syphilis ; - Chlamydia ; - Gonorrhée ; - Trichomonas.
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - l’intérêt en termes de prévention des infections sexuellement transmissibles (IST), compte tenu de l’efficacité des préservatifs, utilisés de manière correcte et systématique, dans le cadre d’une stratégie globale de prévention. - l’intérêt de santé publique attendu, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies.
Comparateurs retenus :	Les autres préservatifs masculins
Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d’amélioration)

Type d'inscription :	Nom de marque, en l'absence de description générique existante. La Commission note que les exigences et méthodes d'essai concernant les préservatifs masculins sont décrites par la norme NF EN ISO 4074, ce qui permet d'envisager la création d'une description générique pour cette catégorie de dispositifs médicaux. Elle considère en effet que des données cliniques spécifiques à chaque type de préservatif masculin ne sont pas nécessaires.
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Aucune étude spécifique aux préservatifs EDEN n'a été fournie. Les données examinées, issues de 8 publications concernant la prévention des IST, indiquent les taux d'efficacité des préservatifs masculins (lorsqu'ils sont utilisés de manière correcte et systématique) suivants :																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>IST</th> <th>Taux d'efficacité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VIH</td> <td>70 % à 80 %</td> </tr> <tr> <td>Hépatite B</td> <td>66 %</td> </tr> <tr> <td>Syphilis</td> <td>30 %</td> </tr> <tr> <td>Papillomavirus humains (HPV)</td> <td>70 %</td> </tr> <tr> <td>Herpès génital</td> <td>30 %</td> </tr> <tr> <td>Infection à <i>Chlamydia trachomatis</i></td> <td>59 %</td> </tr> <tr> <td>Gonococcies</td> <td>59 %</td> </tr> <tr> <td>Trichomonas</td> <td>59 %</td> </tr> </tbody> </table>	IST	Taux d'efficacité	VIH	70 % à 80 %	Hépatite B	66 %	Syphilis	30 %	Papillomavirus humains (HPV)	70 %	Herpès génital	30 %	Infection à <i>Chlamydia trachomatis</i>	59 %	Gonococcies	59 %	Trichomonas	59 %
IST	Taux d'efficacité																		
VIH	70 % à 80 %																		
Hépatite B	66 %																		
Syphilis	30 %																		
Papillomavirus humains (HPV)	70 %																		
Herpès génital	30 %																		
Infection à <i>Chlamydia trachomatis</i>	59 %																		
Gonococcies	59 %																		
Trichomonas	59 %																		

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Le préservatif EDEN est conforme à la norme NF EN ISO 4074.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Sans objet
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée, les données disponibles ne permettant pas d'estimer le nombre de personnes utilisant des préservatifs spécifiquement pour la prévention des IST. De l'ordre de 2 millions de couples hétérosexuels et homosexuels seraient des utilisateurs déclarés de préservatifs, en tant que moyen de contraception et/ou comme moyen de prévention des IST.

Il serait souhaitable que des données permettant de mesurer l'impact sur la santé publique de la prise en charge par l'Assurance maladie des préservatifs soient disponibles lors du renouvellement d'inscription.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

EDEN, préservatifs lubrifiés (taille classique).
EDEN XL, préservatifs lubrifiés (taille XL).

01.2. CONDITIONNEMENT

Boîte de 6 préservatifs.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Dans la population générale âgée de plus de 15 ans, prévention des huit infections sexuellement transmissibles suivantes :

- Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- Virus de l'Herpes simplex (HSV-2) ;
- Papillomavirus (HPV) ;
- Hépatite B ;
- Syphilis ;
- Chlamydia ;
- Gonorrhée ;
- Trichomonas.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués, par IST, sont :

Type de comparateur	IST concernées	Dénominations commerciales
Prophylaxie pré-exposition (PrEP)	VIH	Truvada + génériques
Vaccination	Hépatite B Papillomavirus (HPV)	HBVAX PRO, Engerix B Gardasil, Gardasil 9, Cervarix
Préservatif féminin	Ensemble des IST	Femidom

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription du dispositif EDEN.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe II b, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (Allemagne).

03.2. DESCRIPTION

Préservatifs masculins lubrifiés en latex, conformes à la norme NF EN ISO 4074.

	<i>EDEN</i>	<i>EDEN XL</i>
Composition	Latex	Latex
Épaisseur du préservatif	0,052 ± 0,007 mm	0,065 ± 0,007 mm
Largeur	54 ± 2 mm	57 ± 2 mm
Longueur	185 mm ± 7 mm	190 mm ± 10 mm
Couleur	Naturelle	Naturelle
Lubrifiant	Polydiméthylsiloxane 400 mg ± 50 mg	Polydiméthylsiloxane 400 mg ± 50 mg
Forme	Parallèle	Étroit
Texture	Lisse	Lisse

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Prévention de la transmission de maladies sexuellement transmissibles et moyen de contraception, fondées sur les propriétés de barrière physique du préservatif.

03.4. ACTES ASSOCIES

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique à EDEN n'a été identifiée.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

La demande s'appuie sur une sélection de 8 articles évaluant l'efficacité du préservatif masculin en termes de prévention de la transmission des IST :

- VIH : 3 revues systématiques et méta-analyses ^{1 2 3}
- HBV : 1 étude randomisée ⁴
- Papillomavirus : 1 étude prospective ⁵
- HSV-2 : 1 méta-analyse ⁶
- chlamydia, gonorrhée et trichomonas : 1 étude prospective ⁷
- syphilis : 1 étude randomisée ⁸

¹ Smith, D. K., Herbst, J. H., Zhang, X., Rose, C. E.. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2015, 68 (3): 337–44.

² Giannou, F. K., Tsiara, C. G., Nikolopoulos, G. K., Talias, M. et al. Condom Effectiveness in Reducing Heterosexual HIV Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies on HIV Serodiscordant Couples. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2016, 16(4): 489-99.

³ Weller S.C., Davis-Beatty, K.. Condom Effectiveness in Reducing Heterosexual HIV Transmission. *The Cochrane Library*, 2002.

⁴ Bernabe-Ortiz, A., Carcamo, C. P., Scott, J. D., Hughes, J. P., Garcia, P. J., et al. HBV Infection in Relation to Consistent Condom Use: A Population-Based Study in Peru. Éd. Andres G. Lescano. *PLoS ONE* 6 (9): e24721.

⁵ Winer, R. L., Hughes, J. P., Feng, Q., O'reilly, S., Kiviat, N. B., et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 2006, 354(25): 2645–2654.

⁶ Martin, E. T., Krantz, E., Gottlieb, S. L., Magaret, A. S., Langenberg, A. et al. A Pooled Analysis of the Effect of Condoms in Preventing HSV-2 Acquisition. *Archives of Internal Medicine* 2009, 169(13): 1233-40.

⁷ Crosby, R.A., Charnigo, R.A., Weathers, C., Caliendo, A M., et al. Condom Effectiveness against Non-Viral Sexually Transmitted Infections: A Prospective Study Using Electronic Daily Diaries. *Sexually Transmitted Infections* 2012, 88(7): 484-9.

Prévention de la transmission du VIH

La publication Smith et al. a analysé la transmission du VIH dans deux cohortes prospectives ayant suivi des homosexuels masculins aux Etats Unis entre 1998 et 2001. Ces cohortes avaient documenté à la fois les séroconversions et l'utilisation constante ou non de préservatifs. Un total de 4 492 hommes était analysable dans la cohorte VAX004 et 3 323 dans la cohorte EXPLORE. Parmi eux, 3 490 avaient rapporté des relations sexuelles avec un partenaire HIV positif, dont 225 ont eu une séroconversion. Les préservatifs étaient efficaces à 70,5% (IC 95%: 58,2% - 79,2%) chez les utilisateurs constants de préservatifs en comparaison des non-utilisateurs ou des utilisateurs occasionnels.

La publication Giannou et al. propose une revue systématique et une méta-analyse d'études évaluant la transmission hétérosexuelle du HIV au sein de couples ayant un statut sérologique divergeant. Vingt-cinq études publiées entre 1987 et 2013 (dont 15 études prospectives et 10 études cas-témoin) ont été retenues, incluant 10 676 couples. Le risque de transmission du VIH au sein de couples utilisant toujours des préservatifs était réduit aussi bien en comparaison des non-utilisateurs (RR: 0,29, 95% IC: 0,20–0,43) que des utilisateurs occasionnels (RR: 0,23, IC:0,13–0,40) ; le risque de transmission du VIH était au total diminué de plus de 70%.

La revue Cochrane réalisée en 2002 par Weller et al. a porté sur des études longitudinales rapportant la transmission hétérosexuelle du VIH au sein de couples séro-discordants. L'étude a retenu 14 études regroupant 1 681 couples, inclus dans 13 cohortes d'utilisateurs de préservatifs et 10 cohortes de non-utilisateurs. L'utilisation constante de préservatifs lors de chaque rapport était associée à une réduction de l'incidence du HIV d'environ 80%. L'incidence de la séroconversion chez les utilisateurs constants était de 1,14 par 100 personnes-an [IC 95%: 0,56 - 2,04] contre 6,68 par 100 personnes-an [IC 95% : 4,78 – 9,10] chez les non-utilisateurs.

Prévention de la transmission de l'hépatite B

L'étude Bernabe-Ortiz et al. est une étude prospective ouverte ayant pour objectif d'évaluer la corrélation entre utilisation constante du préservatif et statut sérologique anti-HBc. Elle a inclus aléatoirement 7 000 hommes et femmes âgés de 18 à 29 ans dans 28 villes de taille moyenne au Pérou. Dans l'échantillon, 40% des personnes sondées avaient répondu au questionnaire sur l'utilisation du préservatif. La prévalence anti-HBc était de 2,6% parmi les utilisateurs constants de préservatifs (comparée à 4,9% parmi les utilisateurs occasionnels et 5,8% parmi les non-utilisateurs). Un usage constant du préservatif était associé à une prévalence plus faible d'anti-HBc (RR = 0,34; IC 95% : 0,15-0,79).

Prévention de la transmission du HPV

L'étude Winer et al. a suivi de manière prospective 82 femmes âgées de 18 à 22 ans, suivies 12 mois pour évaluer la transmission du papillomavirus lors de leurs premiers rapports sexuels. L'incidence du diagnostic d'infection par HPV était de 37,8 pour 100 patientes-années à risque en cas d'utilisation constante de préservatifs et de 89,3 patientes-années à risque en cas d'utilisation faible (moins de 5% des rapports sexuels). La réduction du risque d'infection était de 70% entre utilisation constante et faible.

Prévention de la transmission de HSV-2

La publication Martin et al. est une méta-analyse de 6 études prospectives, ayant inclus des patients HSV-2 négatifs avec un suivi sérologique et documentant l'utilisation du préservatif. L'analyse regroupe 5 374 personnes éligibles issues des études prospectives, avec un suivi médian de 374 jours. En cours d'étude 415 infections à HSV-2 ont été détectées. L'incidence

⁸ Ahmed, Saifuddin, Tom Lutalo, Maria Wawer, David Serwadda, Nelson K. Sewankambo, Fred Nalugoda, Fred Makumbi, Fred Wabwire-Mangen, Noah Kiwanuka, et Godfrey Kigozi. 2001. « HIV incidence and sexually transmitted disease prevalence associated with condom use: a population study in Rakai, Uganda ». *Aids* 15 (16):2171–9.

globale de transmission du HSV-2 était de 7,4 pour 100 personnes-année. L'utilisation constante de préservatifs était corrélée à une réduction de 30% du risque d'infection par rapport à la non-utilisation (RR 0,70; IC 95%: 0,40-0,94; p = 0,01).

Prévention de la transmission de chlamydia, gonorrhée et trichomonas

L'étude Crosby et al. a suivi de manière prospective pendant 6 mois une population à haut risque de transmission d'IST dans 3 villes américaines (5 cliniques spécialisées en IST), en évaluant spécifiquement l'efficacité des préservatifs dans la transmission des IST non virales. Un total de 1 424 patients ont accepté de participer à l'étude, 1 297 étaient éligibles et 929 ont été recrutés. Au cours de cette étude, les patients remplissaient un questionnaire quotidien et un dépistage des IST était pratiqué par période de 3 mois. Un total de 14.970 relations sexuelles avait été documenté, l'utilisation des préservatifs étant rapportée dans 63,8% des cas (mais l'utilisation était non conforme dans 23,9% des cas). Un total de 116 cas de transmission d'IST ont été constatés : 44 chlamydia, 15 gonorrhées, 57 trichomonases. Aucune corrélation significative entre l'utilisation régulière de préservatifs et l'incidence de ces IST n'a été montrée. Cependant, l'utilisation régulière et conforme des préservatifs comparée à l'absence d'utilisation ou à l'utilisation non conforme était associée à une diminution de 59% du risque de transmission des IST faisant l'objet d'un dépistage (RR 0,41; IC 95% : 0,19–0,88; p = 0,023).

Prévention de la transmission de la syphilis

L'étude Ahmed et al. est une étude randomisée ayant pour objectif d'évaluer l'impact de l'utilisation du préservatif sur l'incidence du VIH et la prévalence des IST (dont la syphilis). Elle a été réalisée auprès de 58 communautés rurales en Ouganda et a inclus 17 264 participants pour une durée de 30 mois. La prévalence de la syphilis était significativement plus faible chez les personnes déclarant utiliser de façon constante un préservatif (RR 0,71; IC 95% : 0,53-0,94).

Résumé des taux d'efficacité revendiqués des préservatifs masculins, issus des 8 publications sélectionnées :

<i>IST</i>	<i>Taux d'efficacité</i>
VIH	70 % à 80 %
Hépatite B	66 %
Syphilis	30 %
Papillomavirus humains (HPV)	70 %
Herpès génital	30 %
Infection à <i>Chlamydia trachomatis</i>	59 %
Gonococcies	59 %
Trichomonas	59 %

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

L'utilisation des préservatifs n'est pas reliée à des effets indésirables dans les études soumises. Les préservatifs contenant du latex exposent toutefois à un risque d'allergie de contact.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

L'ensemble des données de matériovigilance communiquées par le fabricant ne sont pas spécifiques aux références faisant l'objet de la demande et ne mettent pas en évidence d'évènements indésirables graves. Le principal motif des réclamations enregistrées est la

rupture du préservatif. Ainsi la référence SENSITIVE a fait l'objet de 3 signalements de rupture et un cas de blister ouvert. La référence XL a fait l'objet d'un signalement d'odeur.

Au total, aucune étude clinique spécifique du préservatif EDEN, objet de la demande, n'est fournie. Les 8 études non-spécifiques soutenant la demande confirment l'efficacité des préservatifs masculins (utilisés de manière correcte et systématique) pour la prévention des IST faisant l'objet de la demande.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie de prévention des IST s'appuie sur l'ensemble de l'arsenal disponible, certains moyens étant spécifiques d'une IST (vaccins, antirétroviraux), d'autres étant non spécifiques (préservatifs masculins et féminins). Ces moyens sont complémentaires.

Dans cet arsenal, la place du préservatif masculin en tant que dispositif médical de prévention des IST est bien établie. Ainsi, le « *Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014*⁹ » a noté que la prévention fait appel à une palette d'outils, mais que les préservatifs devaient rester la norme en prévention primaire, en population générale et auprès des publics prioritaires. Ce rapport souligne que leur accessibilité devrait être augmentée dans un maximum de lieux par un élargissement des sites de distribution et points de vente. Dans l'avis TRUVADA¹⁰ du 22 mars 2017, la Commission de la Transparence a noté que le préservatif était l'outil central de la prévention contre l'infection par le VIH et les autres IST.

Le préservatif féminin occupe théoriquement la même place dans la stratégie de prévention que le préservatif masculin ; sa sous-utilisation liée à une faible acceptabilité doit néanmoins être soulignée.

Les options vaccinales, lorsqu'elles sont disponibles, ont une efficacité supérieure et une place reconnue dans la stratégie de prévention. Ainsi, prenant en compte les recommandations du Haut Conseil de la santé publique, la commission de la Transparence s'est prononcée pour un SMR important des spécialités HBVAX PRO¹¹, GENHEVAC B¹², ENGERIX B¹³, CERVARIX¹⁴, GARDASIL¹⁵ et GARDASIL 9¹⁶.

Au vu des données, la Commission a trouvé un intérêt aux préservatifs en termes de prévention de la transmission des 8 IST faisant l'objet de la demande, au sein de l'ensemble des stratégies disponibles. Elle souligne la nécessaire complémentarité des différentes approches de prévention, essentielle pour en optimiser l'efficacité.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission estime que les préservatifs ont un intérêt dans la stratégie de prévention de la transmission des IST, du fait notamment de leur polyvalence.

Les différents moyens disponibles sont néanmoins complémentaires, les stratégies vaccinales, lorsqu'elles sont disponibles, étant notamment plus efficaces.

Au vu de ces éléments, malgré l'absence de données spécifiques, la commission estime que le préservatif EDEN a un intérêt.

⁹ http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf

¹⁰ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2752856/fr/truvada

¹¹ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1769338/fr/hbvaxpro

¹² https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1726950/fr/vaccin-genhevac-b-pasteur

¹³ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2610155/fr/engerix-b

¹⁴ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1517921/fr/cervarix

¹⁵ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1525559/fr/gardasil

¹⁶ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2796800/fr/gardasil-9

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les préservatifs masculins sont destinés à la prévention des différentes IST.

L'infection par le VIH est une maladie grave, pouvant mettre en jeu, en l'absence de traitement, le pronostic vital. En France et dans les pays développés, elle est devenue une maladie chronique par l'utilisation de molécules antirétrovirales qui permettent de contrôler la réplication virale. Le VIH est délétère à travers 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.

L'infection par le virus de l'hépatite B est une pathologie fréquente, grave et pouvant mettre en jeu le pronostic vital dans ses formes chroniques notamment du fait d'une évolution possible vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.

Les infections à virus *Herpes simplex* HSV-2 sont des pathologies qui perdurent toute la vie et peuvent évoluer vers des formes graves, notamment chez le sujet immunodéprimé. Les formes graves se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et qui sont susceptibles d'engager le pronostic vital par leurs complications. De plus le risque de contracter ou de transmettre le VIH est augmenté.

L'infection par certains types de papillomavirus (HPV) est notamment à l'origine de cancers du col de l'utérus, 11^{ème} cause de cancer chez la femme en France et responsable d'une mortalité qui demeure importante. L'infection HPV serait retrouvée dans près de 90% des cancers du col de l'utérus et de l'anus, 70% des cancers du vagin, 50% des cancers du pénis, 40% des cancers de la vulve et 20 à 60% des cancers de l'oropharynx.

L'infection à *Chlamydiae trachomatis* est fréquente et passe inaperçue dans 60 à 70 % des cas. Sa propagation et sa gravité tiennent à sa découverte souvent tardive, avec un retentissement plus grave chez la femme (risques de salpingite, grossesse extra-utérine, stérilité).

La syphilis peut favoriser la transmission du VIH, particulièrement lorsque l'infection est peu symptomatique ou asymptomatique. La gravité de la syphilis non prise en charge est liée aux possibles complications tardives neurologiques, et au risque de transmission materno-fœtale, déterminant une infection gravissime.

Les gonococcies sont à l'origine d'une morbidité et favorisent la transmission du VIH. Dans les deux sexes des complications peuvent survenir dans les formes mal prises en charge. Une gonococcémie est possible associant fièvre, signes cutanés et atteintes articulaires. Chez la femme, une extension de l'infection vers le haut de l'appareil génital est possible (endométrite, salpingite, pelvi-péritonite). Chez l'homme, orchite-épidérite et infections de la prostate peuvent survenir.

La trichomonose est à l'origine d'une morbidité faible et ses complications sont rares. L'existence d'une inflammation chronique serait cependant associée à une transmission facilitée du VIH, et en cas de grossesse à un risque d'accouchement prématuré.

Au total, les IST concernées par la demande sont à l'origine d'une morbidité et sont pour certaines susceptibles d'évoluer vers des formes graves, caractérisées par une dégradation marquée de la qualité de vie, ou d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DES PATHOLOGIES

Le nombre personnes infectées par le VIH en France est estimé à environ 150 000 dont près de 20% ignorent 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). 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 virus¹⁷.

La transmission des papillomavirus (HPV) se fait par voie cutanéomuqueuse, le plus souvent lors de rapports sexuels, avec ou sans pénétration. L'infection génitale est très fréquente puisque plus de 70% des hommes et femmes sexuellement actifs rencontreront un papillomavirus au moins une fois dans leur vie. L'infection est généralement asymptomatique et transitoire. Elle implique souvent plusieurs génotypes de papillomavirus et induit une protection partielle contre une nouvelle infection chez 50 à 70% des femmes. Elle peut s'accompagner du développement de lésions bénignes, comme les condylomes ou des lésions dites de bas grade qui régressent spontanément le plus souvent.

Dans environ 10% cas, l'infection par HPV persiste et est à l'origine de lésions précancéreuses pouvant régresser spontanément ou évoluer vers un cancer après plusieurs décennies. Au total, 2,5% des cancers diagnostiqués en Europe seraient dus aux HPV¹⁸.

L'infection par le virus *Herpes simplex* type 2 (HSV-2), à l'origine de l'herpès génital, est principalement sexuelle. Il a été estimé qu'environ 36 000 premiers épisodes dus à HSV-2 surviennent chaque année en France¹⁹ ; la prévalence a été estimée à 270 000 cas.

La prévalence de l'hépatite B est estimée par le portage de l'Ag HBs, à 0,65% en France métropolitaine, ce qui correspond à plus de 280 000 personnes, avec environ 2 500 nouveaux cas par an. L'incidence des hépatites B aiguës a été estimée à 0,44 pour 100 000 habitants en France²⁰.

Une publication sur la situation épidémiologique en France des infections sexuellement transmissibles d'origine bactérienne a récemment constaté leur augmentation au sein de populations à risque²¹. L'incidence annuelle de l'infection à *Chlamydia trachomatis* a été estimée à environ 77 000 cas (soit un taux de 257/100 000 personnes de 15 à 49 ans, avec une prévalence maximale chez les femmes de 18 à 24 ans), et celle des gonococcies à environ 15.000 cas en France (soit un taux d'incidence de 39/100 000 personnes de 15 à 59 ans)²².

L'incidence de la syphilis a été estimée dans une fourchette de 10 000 à 20 000 cas annuels en France²³, en augmentation forte notamment chez les homo-bisexuels masculins.

La prévalence de la trichomonase en France est estimée à 1,7%²⁴, dont 60% de cas asymptomatiques.

¹⁷ Avis TRUVADA. Commission de la Transparence, 22 mars 2017.

¹⁸ Avis GARDASIL 9. Commission de la Transparence, 13 septembre 2017.

¹⁹ Boëlle, P. Y., Fagnani, F., Valleron, A. J., Detournay, B., El Hasnaoui, A., Halioua, B., & Nicolas, J. C.. Un modèle épidémiologique de l'herpès génital pour l'évaluation des interventions thérapeutiques et prophylactiques: Application à la France. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. Vol. 131. No. 1. Elsevier Masson, 2004.

²⁰ Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D. HAS, janvier 2017. www.has-sante.fr

²¹ Ndeikoundam N., Viriot, D., Fournet, N., De Barbeyrac, B., Goubard, A., & Dupin, N. Les infections sexuellement transmissibles bactériennes en France: situation en 2015 et évolutions récentes. 2016 Bull Epidemiol Hebd 41 : 738-44.

²² La Ruche, G., Le Strat, Y., Fromage, M., Berçot, B., Goubard, A., de Barbeyrac, B. et al. Incidence of gonococcal and chlamydial infections and coverage of two laboratory surveillance networks, France, 2012. Euro Surveill. 2015;20(32):6-15.

²³ Viriot D, Fournet N, Ndeikoundam N, et al. et al., Épidémiologie des IST en France et en Europe, InVS, 2015. Consulté le 21/02/2018 http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/S2_M_Epidemiologie_des_IST_France_et_Europe_F_LOT.pdf

²⁴ Pereyre, S., Nadalié, C. L., Bébéar, C., Arfeuille, C., Beby-Defaux, A. et al. Mycoplasma genitalium and Trichomonas vaginalis in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. Clin Microbiol Infect. 2017 Feb; 23(2):122.e1-122.e7.

04.2.3. IMPACT

EDEN répond à un besoin couvert par l'ensemble des préservatifs masculins disponibles par divers canaux de distribution commerciale (de l'ordre de 110 millions d'unités par an) ou faisant l'objet de programmes de mise à disposition à titre gratuit (environ 6 millions d'unités)²⁵.

Les interventions visant à améliorer la disponibilité et l'accessibilité des préservatifs font partie des stratégies considérées comme efficaces pour améliorer la prévention des IST²⁶.

Selon les deux enquêtes fournies par le demandeur le prix serait un obstacle à l'utilisation apprécié différemment selon les populations interrogées : 11% dans l'enquête LGBT²⁷ et jusqu'à 38% dans une enquête menée en Polynésie Française²⁸.

Toutefois, aucune étude permettant de conclure sur l'impact en santé publique d'une prise en charge par la collectivité n'est disponible.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Dans le cadre de la prévention des IST, les dispositifs EDEN partagent avec les autres préservatifs un intérêt de santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription des préservatifs EDEN sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient, dans le cadre d'une stratégie globale de prévention, l'indication de prévention des huit infections sexuellement transmissibles suivantes, dans la population générale âgée de plus de 15 ans :

- ▶ Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- ▶ Virus de l'Herpes simplex (HSV-2)
- ▶ Papillomavirus (HPV)
- ▶ Hépatite B
- ▶ Syphilis
- ▶ Chlamydia
- ▶ Gonorrhée
- ▶ Trichomonas.

La Commission note que les exigences et méthodes d'essai concernant les préservatifs masculins sont décrites par la norme NF EN ISO 4074, ce qui permet d'envisager la création d'une description générique pour cette catégorie de dispositifs médicaux. Elle considère en effet que des données cliniques spécifiques à chaque type de préservatif masculin ne sont pas nécessaires.

²⁵ http://www.lemonde.fr/m-perso/article/2017/10/20/capotes-en-berne_5203835_4497916.html

²⁶ Kersaudy-Rahib, D., Clément, J., Lamboy, B., Lydié, N. « Interventions validées ou prometteuses en prévention des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) : synthèse de la littérature », *Santé Publique* 2013/HS1 (S1), p. 13-23.

²⁷ Enquête auprès des hommes qui aiment les hommes. Latapie H, Simon A, Jantzen R. Pôle Santé, Centre LGBT Paris, 2016.

²⁸ Comportements sexuels et prévention du SIDA en Polynésie française Département de Santé Publique - Faculté de Médecine de Rennes, Direction de la Santé - Ministère chargé de la Santé, 2007.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

Le préservatif EDEN est conforme à la norme NF EN ISO 4074.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Sans objet

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENU

En absence d'étude spécifique, EDEN est comparé aux autres préservatifs masculins.

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres préservatifs masculins.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données disponibles pour estimer la population cible des préservatifs sont extrêmement limitées, notamment dans l'indication de prévention des IST. Plus de 100 millions d'unités sont vendues ou distribuées chaque année en France, mais le nombre d'utilisateurs, ainsi que la finalité de l'usage (contraception ou prévention des IST), ne peuvent en être déduits.

La population des 15-75 ans, retenue comme étant susceptible d'être sexuellement active, représente 50 millions de personnes, toutes n'étant pas concernées par la prévention des IST. Aucune donnée ne permet d'estimer la proportion à risque d'exposition.

Des données sur l'utilisation des préservatifs à des fins contraceptives sont disponibles. Le nombre de couples utilisant des préservatifs en France dans la population générale est déduit d'une enquête sur les méthodes de contraception²⁹, réalisée en 2016 auprès d'un échantillon de 15 216 personnes représentatives de la population française âgée de 15 à 75 ans. Dans cet échantillon, 4 315 femmes âgées de 15 à 49 ans ont été interrogées et 3 241 (71,9%) étaient potentiellement concernées par les méthodes de contraception. Cette enquête révèle que 8% des femmes concernées n'utilisent aucune méthode de

²⁹ Rahib, D., Le Guen, M., Lydié, N. "Baromètre santé 2016." *Contraception. Quatre ans après la crise de la pilule, les évolutions se poursuivent. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017. 8 p.*

contraception, 71,8% utilisent une méthode médicalisée, 15,5% utilisent des préservatifs et 3,3% combinent pilule et préservatifs (soit 18,8% d'utilisatrices).

D'après les données 2017 de l'INSEE, la France compte 14 552 625 femmes âgées de 15 à 49 ans. Les taux de 71,9% et 18,8% correspondent donc respectivement à environ 10 463 000 femmes concernées par la contraception et 1 967 000 femmes utilisant des préservatifs à des fins contraceptives, seuls ou combinés avec une pilule. Il y aurait donc près de 2 millions de couples en France utilisant des préservatifs de manière régulière. Il faut cependant noter qu'il n'existe pas d'estimation pour les femmes de plus de 49 ans.

L'enquête de 2016 montre également que le choix de la méthode de contraception évolue de manière notable en fonction de la tranche d'âge, avec une utilisation proportionnellement plus importante des préservatifs (utilisés seuls ou associés à la pilule) par les femmes jeunes :

Tranche d'âge	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	Total
Taux d'utilisation du préservatif (seul ou avec pilule)	45,6%	25,5%	20,3%	15%	17,5%	13%	11,6%	18,8%

Ces données permettent d'estimer à environ 2 millions de couples la population minimale rejointe des couples hétérosexuels utilisant des préservatifs en France.

Par ailleurs, concernant l'utilisation des préservatifs par les homosexuels masculins, le demandeur estime à 232 000 le nombre de couples concernés entre 15 et 49 ans, et fait l'hypothèse d'un taux d'utilisation du préservatif comparable à celle observée dans les couples hétérosexuels (soit de l'ordre de 40 000 couples)³⁰.

La population cible ne peut être estimée, les données disponibles ne permettant pas d'estimer le nombre de personnes utilisant des préservatifs spécifiquement pour la prévention des IST.

De l'ordre de 2 millions de couples hétérosexuels et homosexuels seraient des utilisateurs déclarés de préservatifs, en tant que moyen de contraception et/ou comme moyen de prévention des IST.

³⁰ Bajos N., Beltzer N. Les sexualités homo-bisexuelles : d'une acceptation de principe aux vulnérabilités sociales et préventives, in Nathalie Bajos et al., Enquête sur la sexualité en France, La Découverte « Hors Collection Social », 2008, p. 243-71