

Numéro unique de document : CSST2952015033

Date document : 14/10/2015

Direction : INFHEP

Pôle : Maladies Infectieuses

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE « RTU TRUVADA en Prophylaxie pré-exposition » - N°3

Séance du 30 Juin 2015 de 10h00 à 18h00 en salles 2-3

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

Contexte

Le Comité Spécialisé s'est réuni pour élaborer les axes d'encadrement et de suivi des personnes à traiter dans le cadre de la RTU Truvada. Cette réunion clôture l'instruction par le CSST de la demande de RTU de Truvada dans la PrEP VIH par l'association AIDES, avant le passage en Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé de l'ANSM. Deux réunions préalables ont eu lieu, le 26 janvier 2015 et le 17 avril 2015, centrées sur l'analyse des données d'efficacité et sécurité du Truvada dans la PrEP VIH et sur la définition de la population cible.

Lors de cette réunion du 30 juin 2015, avait été prévu un certain nombre d'auditions d'experts malgré leurs liens d'intérêts avec le dossier. Ces experts ont été auditionnés compte tenu de l'apport scientifique majeur de leur expertise, de l'existence de lien intellectuel ou de l'absence d'expert de compétence équivalente et qui n'ait pas de conflits d'intérêts :

- Le Professeur Philippe Morlat, en tant que coordonnateur des recommandations sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, qui comporte un chapitre « Prévention». Il a procédé avec le Professeur Françoise Brun-Vezinet, en tant que responsable du Centre National de Référence sur la Résistance (laboratoire associé) et Hugues Fisher pour le TRT5, à la restitution des travaux du groupe d'experts qu'il a coordonné sur la prophylaxie pré exposition et notamment sur la définition de la population cible envisagée pour la PrEP de Truvada et les modalités de suivi. Il est souligné qu'une articulation entre les conclusions du CSST et du groupe d'experts coordonné par le Professeur Morlat a été d'emblée jugée nécessaire pour assurer une cohérence au niveau national.
- Un représentant du groupe PrEP RTU de l'ANRS : Dr Jade Ghosn,
- Une représentante de la Société française de Lutte contre le Sida (SFLS) : Dr Anne Simon, présidente de la SFLS

Les personnes auditionnées sont sorties avant la délibération. En outre, Philippe Arzac, membre du bureau de la SFLS, n'a pas participé aux délibérations, la SFLS recevant des financements de l'industrie.

De plus, des échanges avec des représentants associatifs (TRT5, AIDES, Comité associatif IPERGAY) ont été réalisés pour préparer la réunion.

De façon générale, il est admis par le CSST que le protocole de RTU ne comportera qu'un nombre limité de fiches de suivi pour se centrer sur l'essentiel, à savoir une caractérisation de la population cible et une fiche de déclaration de séroconversion avec documentation de la résistance qui est l'évènement attendu le plus important à colliger. En effet, 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 [AMM de 2002 du composant tenofovir influençant majoritairement le profil de risque de l'association fixe Truvada (AMM 2005) avec risque d'atteintes rénales et osseuses) voir Compte rendu de la séance du 26 janvier 2015 de ce CSST]. Il est attendu que le profil de sécurité ne soit pas dégradé chez les personnes séronégatives (moindres comorbidités et co-médications), même si la vigilance est nécessaire avec les aspects d'automédication, notamment avec anti-inflammatoires et autres néphrotoxiques.

Il importe de souligner que la RTU ne doit pas être assimilée à un essai clinique.

Ainsi le protocole de suivi comportera :

- Une fiche d'initiation permettant de qualifier au mieux la population traitée par TRUVADA dans le cadre de la RTU PrEP, en termes de comportement à risque, de co-infections, ou de co-morbidités
- Une fiche de séroconversion permettant de contextualiser au mieux la cause de la séroconversion : échec ou problème d'adhérence.

En ce qui concerne les modalités de recueil de l'évaluation de l'adhérence, il est admis par l'ensemble qu'elles auront nécessairement des limites, car à la différence d'un essai clinique, l'adhérence à Truvada en prophylaxie sera documentée par un questionnaire succinct

Une fiche *standard* (formulaire CERFA) de notification des effets indésirables aux CRPV, dans la mesure où le profil de risque du Truvada est largement caractérisé

Par ailleurs ces fiches seront accompagnées par des notes d'information à l'intention des prescripteurs et des personnes désireuses de pouvoir bénéficier d'une PrEP par Truvada

- o pour les éclairer au mieux sur les éléments de la balance bénéfique/risque
- o pour souligner l'importance de considérer la PrEP par Truvada dans une stratégie globale et combinée de prévention de la transmission du VIH par voie sexuelle.
- o pour souligner l'importance du suivi et de la prise en charge des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST)

Des propositions de fiche d'initiation, de séroconversion et de notes d'information (prescripteur et personnes désireuses de pouvoir bénéficier d'une PrEP par Truvada) avaient été réalisées en tant que documents de travail par l'ANSM en support de la réunion.

➤ **Éléments de discussion sur la population cible / articulation des conclusions du Comité avec les conclusions du rapport sur la prévention coordonné par le Professeur Morlat**

Il est observé une cohérence globale entre les conclusions du CSST et les conclusions du groupe d'experts coordonné par le Professeur Philippe Morlat. A savoir que la population cible pour laquelle le rapport bénéfice/risque est jugé le mieux documenté par rapport au contexte épidémiologique français est la population des Hommes ayant des rapports sexuels avec des Hommes (HSH) adultes à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

Le groupe coordonné par le Professeur Morlat définit le risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle dans la population HSH sur un ensemble de critères : relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de 6 mois 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.

En ce qui concerne les situations hors HSH, certaines approches diffèrent entre le groupe d'experts et les conclusions du CSST de l'ANSM.

Pour rappel, d'après les conclusions de la réunion du CSST du 17 avril, en lien avec l'effet préventif globalement démontré du Truvada, les membres du CSST ont admis que les prescripteurs pourraient être confrontés en pratique à des situations de besoin au cas par cas. A ce titre, il a été en particulier admis, que des situations à risque élevé d'acquisition du VIH étaient identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou en Guyane.

Par ailleurs, d'autres situations ont été également évoquées lors de la réunion du CSST du 17 avril, et considérées comme devant être peu fréquentes par les membres du CSST:

- Couples séro-différents: la prise en charge de ces couples pourrait amener à discuter le recours à la PrEP par Truvada au cas par cas pour la personne séronégative quand la charge virale du/de la partenaire séropositif/ve est détectable et, pour les couples sérodifférents avec désir de conception, quand des difficultés particulières d'accessibilité à l'Assistance Médicale à la Procréation entravent la démarche de conception.
- Usagers de Drogues par Voie Intraveineuse (UDVI) : bien que les données ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque de Truvada dans la prévention du risque d'acquisition du VIH par le biais de drogues injectables, il est admis que la prise de drogues injectables puisse placer les UDVI à un risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

A l'inverse, le groupe d'experts coordonné par le Professeur Morlat prend en considération l'intérêt de la PrEP chez les UDVI au regard du risque d'acquisition du VIH par voie parentérale lié au partage des seringues. Par ailleurs, la position de ce groupe est plus stringente vis-à-vis de la PrEP-ception où il est mis en avant un rapport coût efficacité défavorable, élément non pris en compte par le CSST.

Cependant, en cohérence avec les conclusions du CSST, le Professeur Morlat a souligné que les personnes ayant des relations hétérosexuelles « appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée » devraient faire partie de la population cible de la RTU.

Dans le cadre du débat au cours de la réunion il est souligné que dans un couple sérodifférent, la personne séronégative ne connaît pas nécessairement le statut, la prise en charge thérapeutique, ou le niveau de virémie du partenaire. Par conséquent, il est important de préserver l'autonomie du partenaire séronégatif afin qu'il puisse maîtriser le risque vis-à-vis de la transmission sexuelle, en outre il n'y a pas d'obligation pour la personne séropositive de signaler son statut VIH à son partenaire. Ceci sera à prendre en compte dans les motifs de consultation au cas par cas dans le cadre de la PrEP.

Il est enfin par ailleurs rappelé dans le cadre du débat que les aspects de remboursement du Truvada dans la PrEP sont hors du champ de l'ANSM.

➤ **Éléments de discussion Modalités de prescription**

Dans le cadre de son AMM en tant que traitement de l'infection à VIH, le Truvada, comme les autres antirétroviraux, relève d'une prescription initiale hospitalière.

La RTU peut prévoir des conditions de prescription et de délivrance différentes de celles de l'AMM. Cependant, au moins dans un premier temps il semble nécessaire de réserver au mieux l'appréciation du niveau de risque individuel à des praticiens habitués à la prescription des ARV et de limiter la prescription au milieu hospitalier. Il est admis que ceci n'est pas nécessairement la modalité la plus adaptée dans le cadre de la mise en œuvre d'une stratégie de prévention car elle soulève la difficulté de faire co-exister la file active des personnes séronégatives à celles de personnes séropositives, avec des consultations déjà chargées et donc la nécessité de prévoir des consultations dédiées (type consultations du soir) en articulation avec le milieu associatif et les Corevih.

L'ANSM a exposé cette réflexion lors des entretiens préalables à cette réunion avec des représentants associatifs.

A noter que ce type de prévention impliquant un acte médical de prescription vise notamment à accéder à une population à risque jusqu'alors peu accessible et l'intégrer dans une démarche de réduction des risques associant la PrEP, le dépistage, l'usage du préservatif et le counselling. Aussi, il importe que les professionnels de santé soient en mesure de dédier un temps de consultation initiale suffisant pour mettre en œuvre cette démarche afin qu'elle ne se limite pas qu'à la seule prescription du Truvada.

Il est admis que la création des Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des IST/ CeGIDD (résultant de la fusion des CDAG et Ciddist) avec la prescription possible des traitements préventifs serait un environnement plus adapté à la RTU Truvada dès lors qu'ils seront mis en place.

En ce qui concerne la prescription par des généralistes, la question se pose déjà pour les antirétroviraux dans le cadre de l'infection à VIH. Cette question se heurte à la difficulté non résolue à ce jour des modalités d'identification, en lien avec les considérants du code de la santé publique (CSP), de généralistes pouvant être considérés comme qualifiés selon le CSP pour la prise en charge de l'infection à VIH, au sein de l'ensemble des généralistes.

➤ **Éléments de discussion Suivi virologique VIH**

Dans le cadre des auditions, Françoise Brun Vezinet qui avait été entendue lors de la séance du 26 janvier 2015 sur l'analyse du risque de résistance liée à la PrEP par Truvada, donne sa position sur le suivi virologique. Cet aspect a également été discuté lors d'échanges à la suite de la réunion du 30 juin avec Francis Barin, responsable du CNR du VIH et nommé expert ponctuel dans le cadre du CSST (excusé lors de cette réunion).

Il est admis que le suivi virologique de la personne exposée au risque d'acquisition du VIH et recevant la PrEP doit être le suivi standardisé basé sur un test ELISA combiné de 4^{ème} génération (anticorps anti-VIH 1, anticorps anti-VIH2 et antigène p24). De plus un génotypage de résistance du VIH doit être réalisé. Il sera rappelé aux prescripteurs dans les documents de la RTU, la nécessité de faire également une déclaration obligatoire d'infection à VIH à l'aide du formulaire CERFA dédié (demande Cnil en cours pour notamment répertorier le recours à la PrEP).

Dans les essais cliniques la fréquence d'un suivi sérologique (non nécessairement standardisé) était mensuelle. Cependant, il est jugé difficile d'envisager une fréquence aussi rapprochée dans le cadre de la RTU. Un suivi trimestriel sera recommandé comme dans le cadre de l'AMM US de Truvada en prévention de l'infection à VIH (extension d'indication juillet 2012).

La place des tests rapides (TROD et auto-tests) a été évoquée durant le débat. Elle n'a pas été retenue par l'ensemble, en plus du suivi sérologique standard trimestriel, au regard des difficultés d'interprétation (du fait de leur faible sensibilité en période de primo-infection)

Au total, la fiche d'information aux prescripteurs (avec information adaptée aux personnes bénéficiaires de la PrEP) mettra en exergue les éléments suivants :

« Truvada dans la PrEP est contre-indiqué chez les personnes infectées par le VIH ou en cours de séroconversion ou si leur statut sérologique VIH n'est pas connu, en raison du risque de développement de souches de VIH résistantes aux antirétroviraux. En effet des cas de résistances du VIH-1 aux antirétroviraux ont été rapportés chez des sujets qui avaient débuté Truvada lors d'une primo-infection VIH-1 non dépistée.

De plus, il est important d'être en mesure de détecter une séroconversion en cours de traitement pour adapter au plus vite la prise en charge et ne pas risquer de maintenir une personne sous bithérapie par Truvada alors qu'une répllication virale existe, en raison du risque d'émergence de résistance aux antirétroviraux. Une résistance acquise à Truvada compromettrait l'utilisation de cette combinaison dont la

place est essentielle à ce jour dans la prise en charge des patients infectés. Ainsi, il faut insister auprès des personnes consultant pour une demande de PrEP par Truvada sur l'importance d'un suivi régulier et l'importance de signaler tout signe ou symptôme évocateur de primo-infection VIH. Enfin, il faut souligner que la séroconversion sous traitement antirétroviral pourrait avoir une présentation différente. Le faible nombre de séroconversions observées dans les essais cliniques ne permet pas de la documenter. »

Il sera également souligné la nécessité de rechercher lors de l'instauration du traitement préventif de Truvada des signes/ symptômes évocateurs de primo-infection VIH et la notion de rapports sexuels à risque au cours du dernier mois. En cas de signes évocateurs de primo-infection, une charge virale doit être demandée. Pour la vérification de la séronégativité et l'initiation du traitement, il convient de prendre en compte la fenêtre sérologique qui est habituellement d'une vingtaine de jours, par rapport à la dernière situation à risque d'acquisition du VIH rapportée par la personne consultant pour un accès à Truvada dans le cadre d'une PrEP.

Enfin, un bilan régulier des séroconversions sera demandé à l'industriel dans le cadre de la RTU.

➤ **Éléments de discussion Vaccination hépatite B**

Il existe un risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite à l'arrêt du Truvada chez les sujets présentant une hépatite chronique B active (ou infectés par l'hépatite B). Par conséquent, il sera souligné dans la fiche d'information aux prescripteurs les mesures suivantes:

- de réaliser un dépistage systématique de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs),
- de vacciner les sujets non immunisés,
- d'adresser le sujet à un spécialiste pour avis et prise en charge s'il a une sérologie positive, et une hépatite chronique B active.
-

Ainsi les personnes séronégatives pour le VIH mais également pour le VHB qui se présentent pour un accès au Truvada oral pour une PrEP VIH se verront également proposer une vaccination pour le VHB. La question de l'attitude vis-à-vis d'un possible refus de la vaccination a été soulevée dans le cadre de cette réunion. Il a été admis qu'il n'était pas envisageable d'opposer au refus de la vaccination hépatite B, un refus de l'accès à la PrEP par Truvada. Il est attendu que dans le cadre des visites de suivi de la PrEP VIH, la proposition de vaccination hépatite B puisse être renouvelée. Ceci est également en accord avec l'entretien effectué avec les représentants associatifs.

➤ **Éléments de discussion Suivi des autres IST et de l'hépatite C**

Dans la fiche d'initiation du Truvada, seront colligés les antécédents d'IST et les IST en cours. La fiche d'information pour le professionnel de santé ne pourra qu'insister sur la nécessité d'un suivi et d'une prise en charge adaptés. L'élaboration de recommandations en termes de techniques de dépistage, diagnostic et prise en charge thérapeutique des IST (infections à gonocoque, à chlamydiae, syphilis, Lymphogranulomatose vénérienne/LGV) et de l'hépatite C chez les HSH et usagers de drogues par voie injectable ne serait pas réalisable dans le cadre de la finalisation de cette RTU et de telles recommandations thérapeutiques ne seraient pas dans le champ de l'ANSM.

Dans la fiche d'information pour le prescripteur, il sera souligné que compte-tenu de l'augmentation continue des autres IST (infections à gonocoque, à chlamydiae, syphilis) et de l'absence d'efficacité du Truvada sur la prévention des IST autres que l'infection à VIH, il sera recommandé avant l'instauration du traitement de dépister les IST et de les traiter le cas échéant. Pendant le traitement, il sera recommandé de poursuivre le dépistage régulier des IST et d'instaurer un traitement si nécessaire.

➤ **Éléments de discussion Toxicité rénale**

Le profil de sécurité d'emploi du ténofovir est principalement caractérisé par une toxicité rénale. En effet, des cas d'insuffisance rénale, d'augmentation de la créatininémie, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir chez les patients infectés par le VIH.

Il est reconnu que les patients ayant des facteurs de risque rénaux ou recevant de manière concomitante des médicaments néphrotoxiques sont plus à risque de développer une atteinte rénale sous ténofovir, qui peut perdurer après l'arrêt du traitement. La prise d'AINS à fortes doses ou l'association de plusieurs AINS peut également majorer le risque rénal notamment chez les sujets présentant des facteurs de risque de dysfonction rénale.

Les membres du CSST ainsi que les membres du groupe d'experts coordonné par le Professeur Morlat ont considéré que les mêmes modalités d'initiation, d'arrêt de l'association fixe antirétrovirale Truvada et de suivi de la fonction rénale des patients infectés par le VIH pouvaient s'appliquer, qu'il n'y avait pas lieu de les rendre plus conservatrices dans la mesure où il pouvait être attendu que la toxicité rénale chez les personnes séronégatives soit moindre que celle chez les personnes infectées par le VIH, et en tenant compte du bénéfice attendu en termes de prévention.

Ainsi, la fiche d'information aux prescripteurs (information adaptée pour les personnes bénéficiaires de la PrEP) comportera des recommandations de bilan initial, de suivi pendant le traitement et d'arrêt en lien avec l'AMM du Truvada.

➤ **Éléments de discussion Suivi grossesse**

Chez la femme enceinte infectée par le VIH, la combinaison emtricitabine – fumarate de ténofovir disoproxil peut être prescrite si nécessaire compte-tenu de son rapport bénéfice/risque positif notamment son efficacité en terme de prévention de la transmission materno-fœtale du VIH. De plus, les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique de Truvada. En clinique l'analyse d'un nombre modéré de grossesses exposées au Truvada (entre 300 et 1000) n'a pas montré un risque accru de malformations ni de foetotoxicité chez les enfants exposés. Mais un éventuel effet du Truvada sur le rein et l'os fœtal en cas d'exposition prolongée ne peut être exclu.

Les membres du CSST ainsi que le Professeur Morlat et la SFLS, ont considéré que la prise en charge d'une femme en âge de procréer ou démarrant une grossesse sous Truvada en PrEP VIH ne diffèrait pas du contexte de prise en charge en cas d'infection à VIH.

➤ **Éléments de discussion Modalités d'administration**

Dans la quasi-totalité des essais cliniques à l'exception de l'essai IPERGAY dans la population HSH, l'efficacité préventive du Truvada dans la PrEP a été démontrée dans le cadre d'une administration continue selon la même posologie que pour le traitement de l'infection à VIH (un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale)

Cependant cette modalité continue peut soulever des difficultés d'adhérence, alors que l'adhérence est un élément essentiel dans l'obtention d'une efficacité préventive du Truvada dans la PrEP. De ce fait, il sera possible d'avoir recours aux modalités d'administration non continue du Truvada. Les données d'efficacité selon un schéma non continu sont issues d'un seul essai, l'essai ANRS IPERGAY conduit chez les HSH où le Truvada a été prescrit en fonction de l'activité sexuelle du sujet. Dans cet essai, la dose recommandée était de 2 comprimés de Truvada dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel (et au plus tard 2 heures avant), puis 1 comprimé de Truvada toutes les 24h pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel et enfin 1 dernier comprimé de Truvada 24 heures plus tard. Ces deux dernières prises après les rapports sexuels sont très importantes pour une protection maximale.

Il importe de souligner que le recours à ce schéma de traitement ne sera pas possible chez les sujets ayant une sérologie positive au VHB au regard du risque d'exacerbation de l'hépatite B à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, ces modalités de traitement discontinu n'ayant été testées que dans la population des HSH, il est difficile d'extrapoler leur efficacité dans d'autres populations (imprégnation au niveau de la muqueuse cervico-vaginale). La position du groupe coordonné par le Professeur Morlat et de la SFLS s'inscrit en cohérence avec ces éléments de discussion et conclusion.

➤ **Articulation du suivi de la RTU avec mise en place par l'ANRS d'études de suivi**

Le suivi national de la RTU de Truvada dans la PrEP sera réalisé par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Besançon (Marie-Blanche Valnet-Rabier), qui en pratique recevra et analysera en parallèle de l'ANSM les bilans trimestriels réalisés par l'industriel.

Dans le cadre des auditions, était entendu Jade Ghosn pour un projet à soumettre à la rentrée dans le cadre de l'appel à projet régulier de l'ANRS sur une étude de suivi des personnes traitées dans le cadre de la RTU PrEP VIH Truvada qui s'attacherait, en articulation avec le protocole de la RTU, à compléter notamment la caractérisation du niveau de risque d'acquisition du VIH, l'analyse de l'adhérence, des effets indésirables, des séroconversions.

Éléments de conclusion

Les recommandations du CSST et du groupe coordonné par le Professeur Morlat sur l'utilisation du Truvada en PrEP VIH s'inscrivent globalement en cohérence en termes de définition de la population cible et de modalités de suivi.

Le protocole de la RTU comportera une fiche d'initiation, une fiche de déclaration de séroconversion, une fiche standard de recueil d'effets indésirables ainsi que des fiches d'information destinées aux prescripteurs et aux personnes bénéficiaires de la PrEP par Truvada.