

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
21 novembre 2018***Date d'examen par la Commission : 7 novembre 2018****emtricitabine, ténofovir disoproxil*****TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimés pelliculés**

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

Laboratoire GILEAD

|                      |   |
|----------------------|---|
| Code ATC             | <b>J05AR03 (association d'antirétroviraux)</b>  |
| Motif de l'examen    | <b>Extension d'indication</b>   |
| Listes concernées    | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br/>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>   |
| Indication concernée | <b>« 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 <u>chez les adolescents à haut risque de contamination.</u> »</b> |

***Avis favorable à la prise en charge dans l'extension d'indication  
exclusivement à partir de l'âge de 15 ans***

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| SMR                                   | Important exclusivement chez les adolescents à haut risque de contamination âgés de 15 ans et plus, et en complément d'une stratégie globale de prévention.  |
| ASMR                                  | <p>Tenant compte de l'efficacité démontrée chez l'adulte 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"> <li>- TRUVADA assure une protection partielle contre le VIH fortement dépendante de l'observance, sans effet préventif sur les autres infections sexuellement transmissibles (IST),</li> <li>- les difficultés d'observance chez l'adolescent sont plus fréquentes que chez l'adulte,</li> <li>- la toxicité, notamment rénale et osseuse, est particulièrement préoccupante dans cette population en croissance,</li> <li>- le préservatif reste l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection par le VIH et les autres IST,</li> </ul> <p>la Commission considère, comme chez l'adulte, que TRUVADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les adolescents à haut risque de contamination âgés de 15 ans et plus, 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 adolescents âgés de 15 ans et plus à haut risque de transmission du VIH dans le cadre de la stratégie globale de prévention, 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 et les adolescents 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. Chez l'adolescent, la Commission recommande que la PrEP par TRUVADA soit restreinte aux sujets âgés 15 ans et plus, à haut risque d'infection par le VIH n'ayant ni pathologie rénale ni pathologie osseuse et à un stade de développement pubertaire de Tanner de 4/5.</p> |

**► 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 (adultes et adolescents à partir de 15 ans) 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 minimisation 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 rappelle qu'elle 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 rappelle qu'elle 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 souligne également l'importance de 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><b>Dans la prophylaxie pré-exposition :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- RTU entre le 4 janvier 2016 et le 1er mars 2017</li><li>- AMM chez l'adulte : 18 août 2016</li><li>- AMM chez l'adolescent : 5 février 2018</li></ul> <p><b>Engagements dans le cadre de l'AMM :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Etude européenne de registre prospective (GS-EU-276-4487) dans la prophylaxie pré-exposition (adultes et adolescents)</li><li>- Plan de gestion des risques (PGR)</li></ul> <p>Mesures additionnelles de réduction du risque : le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire/d'utiliser TRUVADA recevront un dossier d'information pour le médecin comportant le RCP et une brochure éducationnelle appropriée<sup>1</sup>.</p> |   |                                    |     |                               |      |                             |       |  |         |                                       |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I</p> <p>Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.</p>   |   |                                    |     |                               |      |                             |       |  |         |                                       |
| Classification ATC   | <table><tr><td>J</td><td>Anti-infectieux à usage systémique</td></tr><tr><td>J05</td><td>Antiviraux à usage systémique</td></tr><tr><td>J05A</td><td>Antiviraux à action directe</td></tr><tr><td>J05AR</td><td>Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances</td></tr><tr><td>J05AR03</td><td>ténofovir disoproxil et emtricitabine</td></tr></table>  | J | Anti-infectieux à usage systémique | J05 | Antiviraux à usage systémique | J05A | Antiviraux à action directe | J05AR | Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances | J05AR03 | ténofovir disoproxil et emtricitabine |
| J  | Anti-infectieux à usage systémique   |   |                                    |     |                               |      |                             |       |  |         |                                       |
| J05  | Antiviraux à usage systémique  |   |                                    |     |                               |      |                             |       |  |         |                                       |
| J05A   | Antiviraux à action directe  |   |                                    |     |                               |      |                             |       |  |         |                                       |
| J05AR  | Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances   |   |                                    |     |                               |      |                             |       |  |         |                                       |
| J05AR03  | ténofovir disoproxil et emtricitabine  |   |                                    |     |                               |      |                             |       |  |         |                                       |

## 02 CONTEXTE

TRUVADA est une association fixe de deux antirétroviraux, l'emtricitabine (FTC, analogue nucléosidique) et le ténofovir disoproxil fumarate (TDF, analogue nucléotidique), disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte depuis 2005 et chez l'adolescent de 12 ans et plus depuis 2017 (avis de la commission de la Transparence du 13 décembre 2017)<sup>2</sup>.

Depuis 2016, TRUVADA dispose également d'une AMM en prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination (avis de la commission de la Transparence du 22 mars 2017)<sup>3</sup>.

Le 5 février 2018, l'AMM en PrEP a été élargie aux adolescents à haut risque de contamination.

**Le présent avis concerne la demande d'inscription de la spécialité TRUVADA dans cette extension d'indication.**

<sup>1</sup> ANSM. Emtricitabine - Tenofovir disoproxil. Mesures additionnelles de réduction du risque. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Emtricitabine-Tenofovir-disoproxil>

<sup>2</sup> Commission de la Transparence. Avis du 13 décembre 2017. TRUVADA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2819632/fr/truvada-emtricitabine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2819632/fr/truvada-emtricitabine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux)

<sup>3</sup> Commission de la Transparence. Avis du 22 mars 2017. TRUVADA. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2752856/fr/truvada](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2752856/fr/truvada)

## 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

TRUVADA est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).

***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 et **les adolescents à haut risque de contamination** (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP) ».

## 04 POSOLOGIE

---

**Cf. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour l'ensemble des informations relatives à la posologie.**

« Posologie

[...]

***Prévention de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg : 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. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Si une dose de TRUVADA est oubliée dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, TRUVADA doit être pris dès que possible et le traitement doit être poursuivi normalement. Si une dose de TRUVADA est oubliée et que plus de 12 heures se sont écoulées, et si l'heure de la dose suivante est proche, la dose oubliée ne doit pas être prise et le traitement doit être poursuivi normalement.

En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise de TRUVADA, le patient doit prendre un autre comprimé. En cas de vomissements plus d'une heure après la prise de TRUVADA, une autre dose ne doit pas être prise.

Populations particulières

[...]

*Patients pédiatriques insuffisants rénaux :* Utilisation non recommandée chez les sujets âgés de moins de 18 ans et insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4 du RCP).

*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).

*Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de Truvada chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2 du RCP).

Mode d'administration

Voie orale. Il est préférable que TRUVADA soit pris avec de la nourriture.

Le comprimé pelliculé peut être délité dans environ 100 mL d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et administré immédiatement après.»

## 05 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

---

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

#### « Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise 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 du VIH par des sujets infectés. [...]

#### 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 :*

L'efficacité de TRUVADA dans la réduction du risque d'acquisition du VIH-1 est fortement corrélée à l'observance comme cela a été démontré par les concentrations sanguines en médicament (voir rubrique 5.1 du RCP). Il doit être expliqué à intervalles réguliers aux sujets non infectés par le VIH-1 de respecter strictement le schéma posologique quotidien recommandé de TRUVADA. [...]

#### Effets sur la fonction rénale et effets osseux dans la population pédiatrique

Il existe des incertitudes quant aux effets sur la fonction rénale et aux effets osseux à long terme du fumarate de ténofovir disoproxil pendant le traitement de l'infection par le VIH-1 dans la population pédiatrique. Il n'existe aucune donnée sur les effets à long terme sur la fonction rénale et sur les effets osseux de TRUVADA lorsqu'il est utilisé en prophylaxie pré-exposition chez les adolescents non infectés (voir rubrique 5.1 du RCP). De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou après l'arrêt de TRUVADA en prophylaxie pré-exposition ne peut être totalement établi.

Une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de TRUVADA pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou en prophylaxie pré-exposition, pour décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la

décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation au cas par cas.

Lors de l'utilisation de TRUVADA en prophylaxie pré exposition, les sujets doivent être réévalués à chaque visite afin d'établir s'ils présentent toujours un risque élevé d'infection par le VIH-1. Le risque d'infection par le VIH-1 doit être examiné au regard des potentiels effets à long terme sur la fonction rénale et sur les effets osseux de l'utilisation de TRUVADA.

#### *Effets sur la fonction rénale*

Des effets indésirables rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 2 à 12 ans dans l'étude clinique GS US 104 0352 (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).

#### *Surveillance de la fonction rénale*

La fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) doit être évaluée avant l'initiation de TRUVADA pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou en prophylaxie pré-exposition, et doit être surveillée pendant l'utilisation comme chez les adultes infectés par le VIH 1.

#### *Prise en charge de la fonction rénale*

Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L) 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, tubulopathie proximale). La détection ou la suspicion d'anomalies rénales doit imposer une consultation avec un néphrologue afin d'envisager une interruption de l'utilisation de TRUVADA. L'interruption de l'utilisation de TRUVADA doit aussi être envisagée en cas de dégradation progressive de la fonction rénale si aucune autre cause n'a été identifiée.

#### *Co-administration et risque de toxicité rénale*

Les mêmes recommandations que celles chez l'adulte s'appliquent (cf. RCP).

#### *Insuffisance rénale*

L'utilisation de TRUVADA n'est pas recommandée chez les sujets âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2 du RCP). TRUVADA ne doit pas être initié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale et il doit être arrêté chez ceux qui développent une insuffisance rénale au cours de l'utilisation de TRUVADA.

#### *Effets osseux*

L'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil peut provoquer une diminution de la DMO. Les effets des variations de la DMO associées au fumarate de ténofovir disoproxil sur l'état osseux à long terme et le risque futur de fractures ne sont actuellement pas connus (voir rubrique 5.1).

La détection ou la suspicion d'anomalies osseuses pendant l'utilisation de TRUVADA chez tout patient pédiatrique doit imposer une consultation avec un endocrinologue et/ou un néphrologue.  
[...] »

## **06 BESOIN MEDICAL**

---

L'infection par le VIH est une maladie grave, entraînant une dégradation de la qualité de vie des patients et, en l'absence de traitement, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. En France, elle est devenue une maladie chronique grâce aux molécules antirétrovirales qui permettent de contrôler la réplication virale.

Le nombre de 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 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (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<sup>4</sup>.

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 de mesures comportant le dépistage du VIH et des autres IST, le conseil et le soutien, l'accès aux préservatifs et au matériel pour la sécurité des injections, la prévention des IST, le traitement post-exposition,... Depuis 2016, la PrEP est également une priorité forte dans la stratégie de prévention diversifiée du VIH, notamment pour les HSH<sup>4</sup>. Le préservatif reste cependant une mesure préventive clé de cette stratégie et permet de prévenir la transmission sexuelle du VIH, mais aussi des autres IST dans plus de 94%<sup>5</sup>.

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/mm<sup>3</sup> 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 L<sup>6</sup>. 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, tels 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 IST<sup>7</sup>.

#### Cas spécifique des enfants et des adolescents

Selon le Conseil National du SIDA, environ 1 000 enfants et adolescents infectés par le VIH vivent en France. L'incidence néonatale est très faible, de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances et par an. En effet, grâce au traitement préventif de la transmission du virus de la mère à l'enfant durant la grossesse, moins de 10 nouveau-nés naissent infectés par le VIH-1 chaque année en France. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants migrants provenant de zones de forte endémie. Les adolescents de 13-17 ans représentent 1% des découvertes de séropositivité VIH en France ; pour les jeunes de 18 à 24 ans, cette proportion est de 11 %. Une contamination par voie sexuelle est majoritairement en cause. Une cinquantaine d'adolescents de moins de 18 ans sont infectés chaque année par voie sexuelle. Pour les garçons, il s'agit le plus souvent d'une contamination homosexuelle. Certains facteurs sont associés à

---

<sup>4</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Prévention et dépistage. Actualisation 2018 du rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Disponible en ligne : [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih\\_prevention-depistage.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf)

<sup>5</sup> World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations – 2016 update. Disponible en ligne : <http://www.who.int>

<sup>6</sup> Santé Publique France. BEH. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. N° 41-42 | 29 novembre 2016.

<sup>7</sup> 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](http://education-sante-ra.org/publications/2015/fiche_pratique_crips_13.pdf)

l'infection chez les adolescents : des antécédents d'abus sexuels et de violences physiques, un environnement familial instable ou une déficience parentale, l'usage de drogues, la prostitution<sup>8</sup>.

**Comme chez l'adulte, 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.**

## 07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

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

### 07.2 Compareteurs non médicamenteux

Le préservatif est le seul dispositif médical 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   | Adolescents à haut risque de contamination | Non                 |
| Belgique    |  | Non                 |
| Danemark    |  | Non                 |
| Finlande    |  | Non                 |
| Italie      |  | Non                 |
| Espagne     |  | Non                 |
| Norvège     |  | Oui (périmètre AMM) |
| Pays-Bas    |  | Non                 |
| Royaume-Uni |  | Non                 |
| Suède       |  | Oui (périmètre AMM) |
| Canada      | Non  | -                   |
| Etats-Unis  | Adolescents âgés de 15 à 18 ans            | Non                 |

<sup>8</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Enfants et adolescents infectés par le VIH. Actualisation 2018 du rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Disponible en ligne : [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/02/experts-vih\\_pediatrie.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/02/experts-vih_pediatrie.pdf)

## 09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| Inscription (avis CT du 22 mars 2017) en prophylaxie pré-exposition du VIH chez l'adulte à partir de 18 ans |   |
|---|---|
| <b>SMR</b>  | « <b>Important</b> , en complément d'une stratégie globale de prévention ».   |
| <b>ASMR</b>   | <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"> <li>- 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),</li> <li>- TRUVADA expose des personnes non malades à une toxicité, notamment rénale et osseuse,</li> <li>- le préservatif reste l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection par le VIH et les autres IST,</li> </ul> <p><b>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 ».</b></p>  |
| <b>ISP</b>  | « 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. »  |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>  | <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>   |
| <b>Recommandations</b>  | <p>« Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les recommandations nationales et internationales,</li> <li>- 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...),</li> <li>- 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),</li> </ul> <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> |

## 010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur :

- les données d'efficacité et de tolérance chez l'adulte, déjà analysées par la commission de la Transparence lors de l'examen de l'extension d'indication de TRUVADA dans la PrEP chez l'adulte (avis du 22 mars 2017) ;
- les données de deux études cliniques américaines, réalisées par une même équipe académique, qui ont évalué la PrEP chez des jeunes adultes âgés de 18 à 22 ans (étude ATN 110<sup>9</sup>) et des adolescents âgés de 15 à 17 ans (étude ATN 113<sup>10</sup>) (Tableau 1).

| Etude   | Type d'étude   | Effectifs      | Traitements                                | Objectifs  |
|---------|--|----------------|--|--|
| ATN 110 | Phase II non comparative, multicentrique, réalisée chez des HSH âgés de 18 à 22 ans                | N = 200 sujets | PrEP par TRUVADA (1cp/j) une fois par jour | - Observance : auto-déclaration et détection du ténofovir sanguin<br>- Tolérance |
| ATN 113 | Phase II non comparative, multicentrique, réalisée chez adolescents (HSH) âgés entre 15 et 17 ans. | N = 78 sujets  | PrEP par TRUVADA (1cp/j) une fois par jour | - Observance : détection du ténofovir sanguin<br>- Tolérance                     |

### 010.1 Rappel des données de TRUVADA dans la PrEP chez l'adulte<sup>3</sup>

**Cf. Avis CT du 22 mars 2017 pour le détail des données disponibles lors de la demande d'inscription chez l'adulte.**

#### « 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 VIH<sup>11</sup>. 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).

<sup>9</sup> Hosek SG et al. An HIV preexposure prophylaxis demonstration project and safety study for young MSM. J Acquir Immune Defic Syndr 2017 ;74(1):21-29.

<sup>10</sup> S. Hosek SG et al. An HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) demonstration project and safety study for adolescent MSM ages 15-17 in the United States (ATN 113). AIDS 2016 Durban, Afrique du Sud. <http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/10118>

<sup>11</sup> Ayant des rapports sexuels à risque : rapports anaux sans préservatif, plus de 3 partenaires hommes dans les 6 mois, prostitution

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 de 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, considérées 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 de 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.

#### 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 risque (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 nouveau signal de tolérance.

Les risques importants connus incluent : 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 menés 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 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. »

## 010.2 Efficacité dans la PrEP chez l'adolescent

Aucune étude clinique d'efficacité n'a été réalisée avec TRUVADA dans la PrEP chez les adolescents de 12 à 18 ans.

Selon le RCP en vigueur, « l'efficacité de TRUVADA en prophylaxie pré-exposition chez les adolescents respectant le schéma posologique quotidien devrait être comparable à celle observée chez les adultes au même degré d'observance ».

Aussi, les données cliniques de l'étude ATN 113 réalisée chez les adolescents de 15 à 17 ans ont été prises compte pour apprécier le niveau d'observance dans cette population. Les données de l'étude ATN 110, réalisée chez de jeunes adultes âgés de 18 à 22 ans sont aussi présentées à titre indicatif.

### ► Méthodologie des études ATN 113 et ATN 110

Les études ATN 113 et ATN 110 ont été réalisées selon une méthodologie similaire, à l'exception des populations incluses (Tableau 1).

**Tableau 1 : Méthodologie des études ATN 113 et ATN 110**

| Etude                     | ATN 113  | ATN 110   |
|---------------------------|--|---|
| <b>Objectif principal</b> | Evaluer la tolérance, l'observance et la modification des comportements sexuels à risque de sujets adolescents HSH recevant TRUVADA en prophylaxie pré-exposition en schéma continu.   |   |
| <b>Date et lieu</b>       | USA (6 centres)<br>Mars 2013 – Novembre 2015   | USA (12 centres)<br>Novembre 2012 – Novembre 2015 |
| <b>Population</b>         | Sujets HSH âgés de 15 à 17 ans   | Sujets HSH âgés de 18 à 22 ans                    |
| <b>Traitements</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervention comportementale :               <ul style="list-style-type: none"> <li>. 3MV (Many Men, Many Voices) : programme communautaire destiné aux HSH afro-américains visant notamment à informer et sensibiliser aux comportements à risque et aux stratégies de prévention</li> <li>. <u>et/ou</u> PCC (Personalized Cognitive Counseling) : consultation de conseil individuel visant à réduire les rapports HSH non protégés</li> </ul> </li> <li>- PrEP : TRUVADA 1cp/j</li> </ul> |   |
| <b>Schéma de l'étude</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude non comparative</li> <li>- Les données comportementales et biomédicales étaient collectées à l'inclusion puis à 4, 8, 12, 24, 36 et 48 semaines.</li> </ul>   |   |

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les sujets infectés pendant l'étude arrêtaient la PrEP et étaient suivis pendant 24 semaines après la confirmation de l'infection VIH.</li> <li>- Les sujets pour lesquels des valeurs pré-spécifiées de marqueurs de tolérance osseuse et rénale étaient atteintes à la semaine 48 ou à la semaine 24 suivant le diagnostic d'infection VIH étaient suivis 48 semaines supplémentaires.</li> </ul>  |
| <b>Principaux critères de sélection</b> | <p><u>Principaux critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hommes non-infectés par le VIH</li> <li>- Déclarant être à risque d'infection par le VIH, au cours des 6 derniers mois : <ul style="list-style-type: none"> <li>. &gt; 1 rapport anal non protégé avec un homme au statut VIH inconnu</li> <li>. rapport anal avec 3 partenaires hommes ou plus</li> <li>. rapport anal dans un contexte de prostitution</li> <li>. rapport sexuel avec un homme et infection sexuellement transmissible</li> <li>. partenaire sexuel séropositif avec usage non systématique du préservatif</li> <li>. &gt; 1 rapport anal avec déchirure ou perte du préservatif</li> </ul> </li> <li>- Consentement à déclarer le lieu de résidence aux investigateurs</li> <li>- Consentement à recevoir la PrEP</li> <li>- Consentement à participer à l'intervention comportementale</li> </ul> <p><u>Principaux critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sujet agité ou souffrant de troubles psychiatriques sévères ou toxicomane ou alcoolique</li> <li>- Sujet atteint d'une maladie empêchant son inclusion</li> <li>- Antécédent de fracture non traumatique</li> <li>- Infection VHB</li> <li>- Maladie rénale, hypophosphatémie, anomalies hématologiques ou hépatologiques</li> </ul> |
| <b>Principaux critères de jugement</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Observance</li> <li>- Suivi de la séroconversion</li> <li>- Modifications du comportement : désinhibition, diminution de l'aversion au risque</li> <li>- Tolérance.</li> </ul>   |

### ► Résultats de l'étude ATN 113 chez les adolescents de 15 à 17 ans

Au total, 2 864 sujets ont été sélectionnés, 260 ont été éligibles et 78 ont été inclus dans la population d'analyse en ITT (Tableau 2). L'âge moyen à l'inclusion était de 17 ans et la majorité des sujets s'identifiait comme étant homosexuels (58%) ou bisexuels (28%) ; 98% des sujets étaient à un stade de développement pubertaire de Tanner de 4 (26%) ou 5 (72%).

Parmi les 78 sujets inclus, 11 n'ont pas reçu de TRUVADA (1 sujet a retiré son consentement, 5 ont été perdus de vue et 5 n'ont pas réalisé la première visite dans les 30 jours suivant l'inclusion). Ainsi, 67 sujets ont été inclus dans la population d'analyse en ITT modifiée, définie par les sujets inclus et traités. Parmi eux, 28 sujets (42%) ont arrêté la PrEP avec TRUVADA avant la fin des 48 semaines de suivi : 15 perdus de vue, 9 retraits de consentement, 1 sortie d'étude pour effet indésirable (perte de poids), 1 violation du protocole, 2 arrêts pour inefficacité.

**Tableau 2 : étude ATN 113 - caractéristiques des sujets à l'inclusion (Population ITT)**

| Paramètre   | N = 78    |
|---|-----------|
| Âge moyen (SD)  | 17 (0,7%) |
| Groupe ethnique   |           |
| Afro-américain/Africain   | 23 (29%)  |
| Asiatique   | 2 (3%)    |
| Caucasien non hispanique  | 11 (14%)  |
| Hispanique blanc  | 16 (21%)  |
| Autre   | 26 (33%)  |
| Rapports à haut risque avec un partenaire masculin au cours du dernier mois | 52 (87%)  |
| Rapport anal non protégé avec le dernier partenaire                         | 24 (60%)  |
| Positif pour une IST  | 12 (15%)  |
| Nombre moyen (SD) de partenaires masculins au cours du dernier mois         | 2 (2,15%) |
| S'est déjà prostitué  | 13 (17%)  |
| Stade Tanner : 3  | 2 (2%)    |

|   |          |
|---|----------|
| 4 | 20 (26%) |
| 5 | 56 (72%) |

### Observance

Parmi les 78 sujets inclus, 67 (86%) ont débuté la PrEP avec TRUVADA et 39 (58%) ont été suivi pendant 48 semaines. Le dosage de ténofovir dans le sang a montré une diminution de l'observance au cours du temps. Seuls 52% des 39 sujets suivis avaient des taux de ténofovir détectables à la semaine 48 et moins d'un tiers (22%) avaient des concentrations sériques en ténofovir considérées comme protectrices (> 700 fmol/punch) (Tableau 3).

Les raisons de non-observance les plus souvent évoquées ont été : l'éloignement du domicile (32%), l'occupation à d'autres choses (28%), l'oubli de la prise du comprimé (26%) et des changements d'habitude (18%).

**Tableau 3 : étude ATN 113 - Exposition au ténofovir au cours du suivi**

| Semaine   | S 4        | S 8        | S 12       | S 24       | S36        | S 48      |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| Nombre de sujets exposés  | 65         | 63         | 60         | 54         | 44         | 39        |
| Concentration médiane de ténofovir (fmol/punch)*                                | 641,0      | 704,0      | 784,0      | 141,5      | 80,6       | 74,0      |
| Ténofovir indétectable, n (%)   | 3 (4,62)   | 3 (4,8)    | 3 (5,0)    | 14 (25,9)  | 17 (38,6)  | 18 (46,1) |
| Traduction de la concentration (fmol/punch) en nombre de jour de prise, n (%)** |            |            |            |            |            |           |
| < 350 (< 2 jours de prise)  | 12 (18,46) | 13 (20,63) | 17 (28,33) | 18 (33,33) | 11 (25,00) | 8 (20,51) |
| 350 à 700 (2 jours de prise)  | 11 (16,92) | 14 (22,22) | 7 (11,67)  | 5 (9,26)   | 6 (13,64)  | 2 (5,13)  |
| > 700 à 1250 (4 jours de prise)   | 24 (36,92) | 21 (33,33) | 22 (36,67) | 12 (22,22) | 7 (15,91)  | 7 (17,95) |
| > 1250 (une prise quotidienne)  | 15 (23,08) | 12 (19,05) | 11 (18,33) | 5 (9,26)   | 3 (6,82)   | 4 (10,26) |

\* Concentrations de ténofovir mesurées sur les échantillons de sang sec

\*\*La concentration en TFV a été traduite en nombre de jours de prise par semaine

### Séroconversion

Trois participants ont été infectés par le VIH au cours de l'étude, soit un taux d'incidence de 6,4 pour 100 personnes-années, IC 95% = [1,3 - 18,7] (population ITT) ou 6,2 pour 100 personnes-années, IC 95% = [1,28 - 18,16] (population ITT modifiée). Les concentrations de ténofovir des sujets infectés étaient incompatibles avec une observance supérieure ou égale à 2 prises par semaine. Aucune résistance aux traitements antirétroviraux n'a été détectée chez eux.

### Comportements sexuels

À l'inclusion, les participants ont déclaré une moyenne de 1,95 partenaires dans le mois précédent et une moyenne de 1,58 rapports anaux réceptifs non protégés. Il n'a pas été mis en évidence de variation significative des comportements sexuels durant cette étude.

Avant l'instauration de la PrEP, 19 IST ont été diagnostiquées chez 14 participants. Au cours des 48 semaines d'utilisation de la PrEP par TRUVADA, 23 IST ont été diagnostiquées chez 12 participants.

### **► Résultats de l'étude ATN 110 chez les adolescents de 18 à 22 ans**

Au total 2 186 sujets ont été sélectionnés, 400 sujets ont été éligibles et 200 sujets ont été inclus dans la population en ITT. L'âge médian à l'inclusion était de 20 ans et la majorité des participants s'identifiaient comme étant homosexuels (78%) (Tableau 4).

Parmi les 200 sujets inclus, 58 ont arrêté prématurément l'étude : 34 ont été perdus de vue, 9 ont retiré leur consentement, 7 ont déménagé, 2 ont été diagnostiqués séropositifs suite au test d'ARN à l'inclusion

**Tableau 4 : étude ATN 110 - caractéristiques des sujets à l'inclusion**

| Paramètre   | Population ITT (n = 78) |
|---|-------------------------|
| Âge   |                         |
| moyen (SD)  | 20,2 (1,3)              |
| médian  | 20                      |
| Groupe ethnique                                     |                         |
| Afro-américain/Africain                             | 93 (46,5)               |
| Asiatique   | 2 (1,0)                 |
| Caucasien non hispanique                            | 42 (21,0)               |
| Hispanique blanc                                    | 21 (10,5)               |
| Autre   | 42 (21,0)               |
| Rapports à haut risque au cours du dernier mois     | 81%                     |
| Rapport anal non protégé avec le dernier partenaire | 58%                     |
| Positif pour une IST                                | 22%                     |
| S'est déjà prostitué                                | 29%                     |

### Observance

Parmi les 200 sujets inclus, 135 (68%) ont complété les 48 semaines de suivi. Le dosage de ténofovir a montré une diminution de l'observance au cours du temps. A la semaine 48, 69% des participants suivi avaient des concentrations de ténofovir détectables et seulement 34% avaient des concentrations considérées comme protectrices (> 700 fmol/punch).

Les difficultés d'observance les plus fréquemment évoquées ont été : l'oubli de la prise du comprimé (29%), l'éloignement du domicile (27%) et l'occupation à d'autres choses (27%). La crainte d'effets indésirables (5%) a également été évoquée.

### Séroconversion

Quatre participants ont été infectés par le VIH au cours de l'étude, soit un taux d'incidence de 3,3 pour 100 personnes-années, IC 95% = [0,07 - 6,52]. Tous avaient une concentration sérique en ténofovir indétectable au moment de la séroconversion. Aucune résistance aux traitements antirétroviraux n'a été détectée chez eux.

### Comportements sexuels

À l'inclusion, 81% des sujets ont rapporté un rapport non protégé avec un partenaire au cours du mois précédent et 58% un rapport anal non protégé avec leur dernier partenaire. Les participants ont rapporté une moyenne de 5 partenaires dans le mois précédent et 22% ont été diagnostiqués d'une IST à l'inclusion.

L'incidence des IST pendant l'étude a été de 66,44 pour 100 personnes-années, IC 95% = [50,53-82,35]. Le recours à la prophylaxie post-exposition est resté stable ( $\leq 1$  sujet lors de chaque semaine de visite).

## **010.3 Effets indésirables dans la PrEP chez l'adolescent**

### **► Données de l'étude ATN 113**

La population analysée pour la tolérance est la population en ITT modifiée (n = 67). La durée médiane (Q1, Q3) d'exposition à TRUVADA a été de 47,0 [24,9, 48,1] semaines. Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été reportés chez 6 participants (9%), dont 2 considérés comme liés au médicament. Un participant a interrompu la PrEP du fait d'une perte de poids anormale.

### Tolérance rénale

Une augmentation de la créatinine a été rapportée chez 4 participants et n'a pas été imputée au traitement. Le niveau de créatinine médian à l'inclusion était de 0,88 [0,80 à 0,95] mg/dL. La variation médiane observée à la semaine 48 a été de -0,02 [-0,07 à 0,06] mg/dL.

### Tolérance osseuse

À 48 semaines, les densités minérales osseuses (DMO) lombaires, cervicales, de la hanche et du corps entier ont été supérieures à celles mesurées à l'inclusion (lombaire : +2,59%, cervicale : +1,16%, corps entier : +1,29%, hanche : +1,27%). Aucun changement du Z-score médian n'a été observé aux semaines 24 et 48 pour la DMO du rachis lombaire mais une diminution de 0,1% à 0,2% pour la DMO du corps entier. Par ailleurs, une diminution de la DMO sur au moins un site a été observée chez 18 participants : diminution  $\geq 5\%$  pour 2 sujets et diminution  $\geq 1\%$  pour 16 sujets.

### ► **Données de l'étude ATN 110**

Parmi les 200 sujets inclus, trois ont déclaré des EI de grade 3 (nausée, perte de poids et céphalées) imputés à TRUVADA et résolus à l'interruption du traitement. Par ailleurs, 21 EI de grades 3 ou 4 classés comme étant non liés à la prise de TRUVADA ont été rapportés chez 15 patients.

### Tolérance rénale

Seule une élévation de la créatinine sérique a été rapportée lors de la dernière visite, normalisée lors la visite de suivi.

### Tolérance osseuse

Des diminutions de la DMO pour la hanche (médiane -0,44%), du rachis (-0,23%) et du corps entier (-0,61%) ont été observées à la semaine 24.

À 48 semaines, l'évolution de de la DMO de la hanche et du rachis était négativement corrélée à l'exposition au ténofovir : la perte osseuse était significativement plus importante chez les sujets avec des concentrations en ténofovir protectrice de l'adulte ( $> 700$  fmol/punch) que chez ceux avec des niveaux de ténofovir indétectables.

### ► **Données issues du RCP**

#### « Population pédiatrique

L'évaluation des effets indésirables associés à l'emtricitabine est basée sur les résultats de trois études pédiatriques (n = 169) réalisées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 4 mois à 18 ans traités par l'emtricitabine en association avec d'autres agents antirétroviraux, naïfs de tout traitement (n = 123) ou ayant reçu un traitement antérieur (n = 46). En plus des effets indésirables observés chez les adultes, une anémie (9,5 %) et une dyschromie cutanée (31,8 %) ont été observées plus fréquemment dans les études cliniques réalisées chez les patients pédiatriques que chez les adultes (voir rubrique 4.8 du RCP, Tableau récapitulatif des effets indésirables).

L'évaluation des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil est basée sur deux études randomisées (études GS US 104 0321 et GS US 104 0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à 18 ans) infectés par le VIH 1, ayant reçu pendant 48 semaines en association avec d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91) (voir rubrique 5.1 du RCP). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques avec le fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubriques 4.8 du RCP, Tableau récapitulatif des effets indésirables, et 5.1 du RCP).

Des diminutions de la DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à moins de 18 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH 1 (âgés de 2 à 15 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Dans l'étude GS US 104 0352, 89 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 avec un âge médian de 7 ans (intervalle : 2 à 15 ans) ont été exposés au fumarate de ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de 313 semaines. Quatre des 89 patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil. »

## ► Plan de Gestion des Risques

Les risques importants identifiés du Plan de Gestion des Risques de TRUVADA sont :

- Exacerbations hépatiques post-traitement chez les patients infectés par le VHB (FTC, TDF)
- Acquisition du VIH-1, dont infection résultant d'une mauvaise observance (TVD, indication PrEP)
- Développement de résistances chez les patients avec infection VIH-1 non diagnostiquée ou aiguë (TVD, indication PrEP)
- Toxicité rénale (TDF)
- Événements osseux dus à une tubulopathie rénale et/ou une diminution de la DMO
- Interaction avec la didanosine (TDF)
- Pancréatite (TDF)

## 010.4 Données d'utilisation

Aucune donnée sur l'utilisation de TRUVADA en PrEP chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans n'est actuellement disponible en France. Les dernières données d'utilisation disponibles chez l'adulte sont synthétisées ci-dessous à titre indicatif.

### ► Données issues de la RTU

Le laboratoire a présenté les données de suivi de la RTU, recueillies grâce à un registre en ligne, sur la base du volontariat des médecins prescripteurs. Entre le 4 janvier 2016 et le 28 février 2017, 392 médecins ont rempli un formulaire d'instauration de PrEP par TRUVADA pour 3 403 sujets. Au total, 2 772 formulaires complets ont pu être analysés. Parmi les prescripteurs, 302 exerçaient à l'hôpital et 90 au sein de Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles (CeGIDD).

#### Caractéristiques des patients

La majorité des participants résidait en Ile de France (56,1% ; 15% étaient nés à l'étranger et 90% étaient de nationalité française (Tableau 5).

**Tableau 5 : Répartition des participants à la RTU dans les régions représentant plus de 3% des participations**

| Région                              | Sujets renseignés<br>N = 3 403 | Formulaires analysés<br>N = 2 772 |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Île-de-France                       | 1909 (56,1%)                   | 1626 (58,7%)                      |
| Auvergne-Rhône-Alpes                | 382 (11,2%)                    | 284 (10,2%)                       |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur          | 362 (10,6%)                    | 233 (8,4%)                        |
| Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées  | 165 (4,8%)                     | 134 (4,8%)                        |
| Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes | 148 (4,3%)                     | 127 (4,6%)                        |

La population était principalement masculine (98%) et âgée de 37 ans en moyenne (médiane : 36 ans, et 64% entre 30 et 50 ans). Tous les participants étaient séronégatifs à l'instauration, cependant une sérologie réalisée deux mois après l'inclusion a mis en évidence qu'un participant était en phase de séroconversion lors de l'inclusion. Au total, 2 768 des 2 772 participants étaient considérés à haut risque d'infection par voie sexuelle (Tableau 6).

**Tableau 6 : Critères de haut risque des sujets participants au registre de la RTU**

| Critère de haut risque  | N = 2 768   |
|---|---|
| HSH ou personnes transgenres remplissant au moins 1 des critères suivants   | 2690 (97,5%)  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapport anal non-protégé avec au moins deux partenaires dans les 6 mois</li> <li>• IST dans les 12 mois                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Syphilis</li> <li>○ Gonorrhée</li> <li>○ Chlamydiae</li> <li>○ Primo-infection VHB</li> <li>○ Primo-infection VHC</li> </ul> </li> <li>• Recours à la prophylaxie post-exposition plusieurs fois dans les 12 mois</li> <li>• Usage de drogue psychoactive au cours de rapports sexuels</li> </ul>   | 2249 (83,6%)<br>995 (37%)<br>259 (9,6%)<br>259 (12,6%)<br>317 (11,8%)<br>5 (0,2%)<br>7 (0,3%)<br>293 (10,9%)<br>637 (23,7%) |
| Autres sujets à haut risque dont l'indication est posée au cas par cas  | 99 (3,6%)   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostitution incluant des rapports non-protégés</li> <li>• Sujets séronégatifs ayant des rapports sexuels avec des personnes à risque :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Provenant d'une région endémique</li> <li>○ Ayant des partenaires multiples</li> <li>○ Usagers de drogues par voie IV</li> </ul> </li> <li>• Rapports sexuels non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant les risques de transmission du VIH : verrues anales, saignements, IST</li> <li>• Autre situation de risque élevé</li> </ul> | 22 (22,2%)<br>37 (37,4%)<br>4 (4%)<br>35 (35,4%)<br>1 (1%)<br>11 (11,1%)<br>31 (31,3%)                                      |
| Données manquantes  | 21 (0,8%)   |

Parmi les 2 036 sujets à risque pour lesquels le statut virologique VHB était disponible, 8 étaient Ag HBs positifs dont 7 ont reçu la PrEP en continu. Pour le VHC, 32 des 1 987 participants pour lesquels la sérologie était disponible étaient séropositifs.

La clairance de la créatinine était  $\geq 50$  mL/min pour 93% des participants. Pour les 7% restants, aucune contre-indication en lien avec la clairance de la créatinine n'a été déclarée par le médecin.

#### Modalités d'administration de la PrEP

La PrEP a été utilisée en administration continue chez 43% des sujets et en administration à la demande chez 57% des sujets.

#### Incidence de la séroconversion

Au cours de la RTU, 4 séroconversions ont été rapportées, dont une survenue avant l'initiation du traitement, deux chez des sujets utilisant la PrEP en administration continue et une chez un sujet utilisant la PrEP en schéma non-continu. Des mutations de résistance (M184I, 10I, 15V, 69K, 89I) ont été détectées chez un sujet ayant reçu TRUVADA en schéma continu.

#### **Données issues du SNIIRAM**

En complément des données de suivi de la RTU, l'ANSM a réalisé un suivi de l'exposition des personnes utilisant TRUVADA pour une PrEP au VIH à partir des bases de données médico-administratives françaises (SNIIRAM et PMSI). L'analyse de ces données est présentée dans un rapport publié en décembre 2017<sup>12,13</sup>.

Les objectifs de cette étude observationnelle nationale étaient :

<sup>12</sup> Suivi de l'utilisation de Truvada ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH à partir du SNIIRAM, Novembre 2017 (ANSM).

<sup>13</sup> Annexe du rapport de suivi de l'utilisation de Truvada ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH à partir du SNIIRAM, Janvier 2018 (ANSM).

- d'évaluer le nombre de personnes ayant débuté une PrEP au VIH sur la période allant de janvier 2016 à juillet 2017, avec distinction de la période de RTU et d'AMM ;
- de décrire les principales caractéristiques des utilisateurs ;
- d'identifier la spécialité du prescripteur initial.

Les personnes non infectées par le VIH et ayant eu un premier remboursement d'une boîte de TRUVADA ou génériques (code ATC : J05AR03) seul (sans association avec d'autres antirétroviraux) sur la période considérée ont été incluses dans l'étude.

### Caractéristiques des patients

Au total, 5 352 sujets dont 3 536 durant la période RTU et 1 816 durant la période AMM ont débuté TRUVADA ou ses génériques pour une PrEP (Tableau 7).

Les caractéristiques, en termes de sexe, d'âge et de région d'affiliation, des initiateurs de TRUVADA ou génériques pour une PrEP étaient similaires entre les périodes de RTU (14 mois) et d'AMM (5 mois). La quasi-totalité des initiations de PrEP concerne des hommes (97,5%) et les régions Ile-de-France (49%), PACA (9,9%) et Auvergne-Rhône-Alpes (10,5%) regroupent 70% des instaurations.

**Tableau 7 : Caractéristiques des nouvelles personnes recevant une PrEP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 juillet 2017 (source ANSM)**

| FRANCE                                      | Période totale<br>N=5352 | Période de RTU<br>N=3536 | Période d'AMM<br>N=1816 |
|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Sexe masculin, n (%)</b>                 | 5220 (97,5)              | 3429 (97,0)              | 1791 (98,6)             |
| <b>Age (années)* :</b>                      |                          |                          |                         |
| Moyenne (ET)                                | 38,1 (10,1)              | 38,2 (10,1)              | 37,8 (10,2)             |
| Médiane (IQR)                               | 37 (30-45)               | 37 (30-45)               | 37 (30-45)              |
| Min-Max                                     | 16-84                    | 17-84                    | 16-80                   |
| <b>Catégories d'âge (années), n (%)* :</b>  |                          |                          |                         |
| 16-25                                       | 493 (9,2)                | 310 (8,9)                | 183 (10,1)              |
| 26-35                                       | 1881 (35,2)              | 1227 (34,7)              | 654 (36,0)              |
| 36-45                                       | 1715 (32,1)              | 1156 (32,7)              | 559 (30,8)              |
| 46-55                                       | 997 (18,6)               | 666 (18,8)               | 331 (18,2)              |
| 56-65                                       | 226 (4,2)                | 149 (4,2)                | 77 (4,2)                |
| >65   | 38 (0,7)                 | 26 (0,7)                 | 12 (0,7)                |
| <b>CMU-C, n (%)</b>                         | 389 (7,3)                | 270 (7,6)                | 120 (6,6)               |
| <b>Spécialité du prescripteur, n (%†) :</b> |                          |                          |                         |
| Hôpital                                     | 4239 (92,2)              | 2854 (93,4)              | 1385 (89,9)             |
| Hors hôpital dont :                         | 358 (7,8)                | 203 (6,6)                | 155 (10,1)              |
| généraliste                                 | 279 (6,1)                | 160 (5,2)                | 119 (7,7)               |
| spécialiste                                 | 73 (1,6)                 | 42 (1,4)                 | 31 (2,0)                |
| non renseigné                               | 6 (0,1)                  | 1 (0,0)                  | 5 (0,3)                 |

\* Exclusion de deux personnes de 5 ans et 11 ans, car l'utilisation de Truvada® ou génériques pour une PrEP n'a pas été jugée possible.

† % des valeurs non manquantes (755 valeurs manquantes; 479 pour la période de RTU et 276 pour la période d'AMM).

## 010.5 Résumé & discussion

Aucune étude contrôlée n'a évalué l'efficacité et la tolérance de TRUVADA dans la PrEP chez les adolescents de 12 à 17 ans à haut risque d'acquisition du VIH.

Dans cette indication, l'AMM de TRUVADA (avec un schéma d'un comprimé par jour) est extrapolée à partir des données :

- cliniques concernant l'utilisation de TRUVADA en PrEP chez l'adulte à haut risque de contamination, déjà analysées par la Commission (avis du 22 mars 2017) ;
- de deux études de phase II non comparatives américaines réalisées par une même équipe académique et qui ont évalué l'observance et la tolérance de la PrEP chez des adolescents âgés de 15 à 17 ans (étude ATN 113) et chez des jeunes adultes âgés de 18 à 22 ans (étude ATN 110), à haut risque de contamination.

Selon le RCP en vigueur, « La sécurité et l'efficacité de TRUVADA en prophylaxie pré-exposition chez les adolescents respectant le schéma posologique quotidien devraient être comparables à celles observées chez les adultes au même degré d'observance. Les effets potentiels sur la

fonction rénale et les effets osseux potentiels de l'utilisation à long terme de Truvada en prophylaxie pré-exposition chez les adolescents sont inconnus ».

Cependant, les données disponibles dans cette population (études ATN 113 et ATN 110) montrent une baisse marquée de l'observance au fil du temps, reflétant les difficultés d'observance connues chez les adolescents et de manière plus fréquente que chez les adultes.

Dans l'étude ATN 113 réalisée chez les adolescents de 15 à 17 ans, parmi les 78 sujets inclus (stade tanner de 4/5 dans 98% des cas), 67 (86%) ont débuté la prise quotidienne de TRUVADA, 39 (58%) ont complété les 48 semaines de prise du traitement et 28 sujets (42%) l'ont arrêté prématurément. Le dosage de ténofovir dans le sang a montré une diminution de l'observance au cours du temps. Seuls 52% des 39 sujets suivis avaient des taux de ténofovir détectables à la semaine 48 et moins d'un tiers (22%) avaient des concentrations sériques en ténofovir considérées comme protectrices (> 700 fmol/punch).

Les raisons de non-observance le plus souvent évoquées ont été : l'éloignement du domicile (32%), l'occupation à d'autres choses (28%), l'oubli de la prise du comprimé (26%) et des changements d'habitude (18%).

Au cours des 48 semaines de suivi, trois sujets inclus ont été infectés par le VIH soit un taux d'incidence de 6,4 pour 100 personnes-années, IC 95% = [1,3 - 18,7]. Les concentrations de ténofovir des sujets infectés étaient incompatibles avec une observance supérieure ou égale à 2 prises par semaine.

L'incidence rapportée chez les adolescents de 15 à 17 ans dans l'étude ATN 113 est deux fois plus élevée que celle rapportée chez les adultes (étude iPrEX) et les jeunes adultes (étude ATN 110), suggérant que la PrEP serait moins efficace chez les adolescents en raison des difficultés d'observance.

En conclusion, les données sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance de la PrEP avec TRUVADA chez les adolescents âgés de 15 à 17 ans. Par ailleurs, en l'absence de données chez les adolescents de 12 à 15 ans et les adolescentes de 12 à 18 ans, aucune conclusion ne peut être émise concernant l'observance, l'efficacité et la tolérance dans ces populations. Il n'existe aucune donnée sur les effets à long terme sur la fonction rénale et sur les effets osseux de TRUVADA lorsqu'il est utilisé dans cette indication chez les adolescents (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

## **010.6** Programme d'études

Une étude européenne de registre prospective (GS-EU-276-4487) dans la prophylaxie pré-exposition (adultes et adolescents) a été prévue dans le cadre de l'obtention de l'AMM.

# **011** PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

## **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<sup>5,4</sup> définissant les populations éligibles, les modalités d'administration et de suivi.

Les recommandations du groupe d'experts français sur la prise en charge de l'infection par le VIH ont récemment été actualisées en avril 2018 et ont notamment intégrées l'extension d'indication de la PrEP aux adolescents<sup>8</sup>.

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

La PrEP est recommandée pour les individus très exposés. Les facteurs permettant d'identifier les sujets à haut risque d'acquisition du VIH-1 sont les suivants :

**HSH ou personnes transgenres ET présentant au moins l'un des critères ci-dessous :**

- Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois ;
- Episodes d'IST (syphilis, infections à Chlamydia, gonococcie ou primo-infection par les virus des hépatites B ou C) dans les 12 derniers mois ;
- Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédron) lors des rapports sexuels.

Au-delà de ces facteurs, compte tenu de la prévalence et de l'incidence élevée dans les populations HSH et transgenres et du délai en général long entre la contamination et le diagnostic, le groupe d'experts considère que **toute personne HSH ou transgenre non infectée par le VIH est potentiellement éligible à la PrEP.**

**Couples séro-différents :**

- Lorsque le partenaire séropositif prend un traitement antirétroviral et a une charge virale indétectable depuis plus de six mois, le traitement de celui-ci est le moyen de prévention de première intention ;
- Dans les autres situations, la prescription de la PrEP peut être envisagée.

**Autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection par le VIH chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas :**

- Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés ;
- Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée :
  - Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH
  - Sujet ayant des partenaires sexuels multiples
  - Sujet usager de drogues injectables
- Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement ;
- Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

**Adolescents :**

Les adolescents à **risque élevé** d'acquisition du VIH par voie sexuelle doivent avoir accès à la PrEP, notamment dans les CeGIDD.

Par ailleurs, la PrEP est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue ;
- présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH ;
- troubles rénaux caractérisés par une clairance à la créatinine <60 ml/min ou signes de tubulopathie;

- allaitement ;
- hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit.

### 11.1.2 Modalités d'administration

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

L'AMM de TRUVADA dans la PrEP préconise une utilisation avec un schéma en continu selon la même posologie que pour le traitement de l'infection à VIH. D'après les recommandations actualisées, en l'état actuel des connaissances, la PrEP en discontinu ne peut pas être recommandée à d'autres populations exposées que les HSH (adultes et adolescents)

Par ailleurs, le groupe d'experts recommande d'attendre sept jours après la première prise pour un rapport à risque chez les HSH et personnes transgenres ayant des relations anales et 21 jours chez les femmes. Ces périodes correspondant aux délais d'atteinte de la concentration maximale en TRUVADA dans les muqueuses exposées afin d'obtenir une activité protectrice optimale.

### 11.1.3 Modalités organisationnelles

Lors de la première consultation, un bilan biologique complet doit être présenté afin de réduire le délai d'accès et d'initiation de la PrEP, prendre en charge d'emblée le traitement des IST et compléter les vaccinations si besoin. Un accompagnement (entretien de counselling) visant à préciser les motivations pour l'entrée dans un dispositif de PrEP et rappeler les stratégies de réduction des risques ayant fait leur preuve doit également être réalisé.

Une deuxième consultation quatre semaines plus tard doit permettre d'évaluer la tolérance de la PrEP, la compréhension du schéma médicamenteux utilisé et vérifier par un second test VIH que le patient n'était pas en primo-infection au moment de la prescription initiale. Par ailleurs, le groupe d'experts recommande de prescrire une PCR VIH au moindre doute de primo-infection, symptomatique ou pas.

Enfin, un suivi régulier est nécessaire afin de déceler de manière précoce une éventuelle infection par le VIH qui nécessiterait alors une mise sous traitement adapté. Ce suivi régulier doit aussi être l'occasion d'un accompagnement en santé sexuelle incluant notamment des entretiens de counselling, une proposition de suivi psycho-social, un dépistage renforcé des hépatites virales et des autres IST, une surveillance clinique et biologique trimestrielle.

**Chez les adolescents, un suivi rapproché (idéalement tous les mois) doit être mis en place en raison de problèmes d'observance plus fréquents que chez l'adulte.** Ce suivi devra aussi prendre en compte la vulnérabilité spécifique des adolescents sur le plan psychologique. Lorsque l'adolescent souhaite un maintien de la confidentialité sur cette prise en charge vis-à-vis de ses parents, il doit être accompagné d'un adulte majeur référent de son choix. Dans cette situation, en dehors de la gratuité des soins, il faut s'assurer de la confidentialité administrative de la prise en charge.

## 011.2 Place de TRUVADA dans la PrEP chez l'adolescent

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 et les adolescents 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.

**Chez l'adolescent, la Commission recommande que la PrEP par TRUVADA soit restreinte aux sujets âgés de 15 ans et plus, à haut risque d'infection par le VIH n'ayant ni pathologie rénale ni pathologie osseuse et à un stade de développement pubertaire de Tanner de 4/5.**

## 012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 012.1 Service Médical Rendu

► L'infection par le VIH chez l'adolescent à haut risque de contamination est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'une stratégie globale de prévention pour réduire le risque d'infection par le VIH 1 par voie sexuelle chez les adolescents à haut risque de contamination.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen, sous réserve d'une observance parfaite et d'un suivi régulier.

► 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 qu'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 faible en France dans la population pédiatrique,
- 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 adolescents âgés de 15 ans et plus à haut risque de transmission du VIH dans le cadre de la stratégie globale de prévention, mais cet impact reste à démontrer en conditions réelles d'utilisation.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRUVADA est important exclusivement chez les adolescents à haut risque de contamination âgés de 15 ans et plus, et en complément d'une stratégie globale de prévention.**

**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'extension d'indication exclusivement chez les adolescents à haut risque de contamination âgés de 15 ans et plus.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## **012.2** Amélioration du Service Médical Rendu

Tenant compte de l'efficacité démontrée chez l'adulte 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, sans effet préventif sur les autres infections sexuellement transmissibles (IST),
- les difficultés d'observance chez l'adolescent sont plus fréquentes que chez l'adulte,
- la toxicité, notamment rénale et osseuse, est particulièrement préoccupante dans cette population en croissance,
- le préservatif reste l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection par le VIH et les autres IST,

la Commission considère, comme chez l'adulte, que TRUVADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les adolescents à haut risque de contamination âgés de 15 ans et plus, dans la stratégie globale de prévention du VIH dont l'outil central doit rester le préservatif.

## **012.3** Population cible

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

A titre indicatif, 5 352 sujets ont débuté TRUVADA ou ses génériques pour une PrEP entre janvier 2016 et juillet 2017, dont 3 536 durant la période de RTU et 1 816 durant la période AMM. Parmi ces personnes seulement 9% (493 sujets) étaient âgés de 16 à 25 ans (310 sujets pendant la période RTU et 183 durant la période AMM).

**Aussi, la population cible des adolescents de 15 à 17 ans susceptible de recevoir TRUVADA dans le cadre de la PrEP est vraisemblablement très restreinte et ne devrait pas excéder une centaine de personnes par an.**

# **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 (adultes et adolescents à partir de 15 ans) 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 minimisation 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 rappelle qu'elle 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 rappelle qu'elle 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 souligne également l'importance de la prise en charge du préservatif qui représente l'outil central de la prévention contre l'infection par le VIH et les autres IST.