

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfiques et les
risques des produits de santé N°20

Compte-rendu de la séance du 29 octobre 2015

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC
Jean-Benoît CHENIQUE
Christophe DUGUET
Claire GUY
Pierre-Yves HATRON
Willy ROZENBAUM
Martine TEBACHER-ALT
Stéphane TELLEZ
Albert TRINH-DUC

Excusés :

Michel BLOUR
Isabelle DEBRIX
Christian FLAISSIER
Hélène POLLARD

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Cécile DELVAL, directrice de l'évaluation

Intervenants externes :

Laurent COTTE
Stéphane MOREL
Philippe MORLAT (conférence téléphonique)
Daniel VITTECOQ

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Sophie BARBOU DES COURIERES, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins

Sylvie BENCHETRIT, Direction de l'évaluation

Julien BOUCHET, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Lotfi BOUDALI, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Tiphaine CANARELLI, Direction de la communication

Joëlle ELKHOURY, Direction de l'évaluation

Gwenaëlle EVEN, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie

Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie

Fabien LAGARDE, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Nathalie MORGENSZTEJN, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Marion PERRIN, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Martine REIDIBOYM, Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Isabelle SAINTE MARIE, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins

Caroline SEMAILLE, Directrice des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Aurélie VITORES, Direction des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie et des maladies métaboliques rares

Prestataires :

Céline LEVESQUE, rédacteur société Ubiquis

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Anna Solène CASTANIÉ, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION DU 24 SEPTEMBRE 2015	4
2. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS	4
3. RETOUR SUR LA REUNION DU CHMP DE SEPTEMBRE 2015	5
4. RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION DE MEDICAMENTS (RTU).....	6
4.1. Truvada® (emtricitabine/ténofovir)	6
4.2. Berinert®	24
5. AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUC)	28
5.1. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)	28
5.2. Palbociclib.....	29

Le quorum est atteint avec 7 membres présents : Nicolas Albin, Gwenaëlle Allain-Veyrac, Jean-Benoît Chenique, Martine Tebacher-Alt, Stéphane Tellez, Albert Trinh-Duc et Willy Rozenbaum.

Le président ouvre la séance à 9 heures 40.

1. Approbation du compte rendu de la commission du 24 septembre 2015

Willy ROZENBAUM soumet le projet de compte rendu aux membres de la commission.

Albert TRINH-DUC précise qu'au sujet du dossier sur l'ATUc palbociclib, le compte rendu laisse entendre que le taux de mortalité entre le groupe contrôle et le groupe de patients traités par palbociclib est identique, en raison d'une mauvaise prise en compte de la randomisation. Il souligne que cette correction aurait dû être faite par l'évaluateur de l'Agence en séance et non *a posteriori*.

Willy ROZENBAUM propose d'ajouter le rectificatif envoyé par Monsieur TRINH-DUC au procès-verbal.

Cécile DELVAL souligne que ce dossier est de nouveau inscrit à l'ordre du jour de la présente séance. Par ailleurs, le compte rendu doit rendre compte fidèlement des échanges en séance.

Marie-Lise MIGUERES ajoute qu'une note a été ajoutée en fin de compte rendu pour compléter et corriger l'information donnée en séance.

Nicolas ALBIN propose de s'attacher au fond : la commission a pris la décision de surseoir sa décision. Il faut parfois accepter que des erreurs puissent être commises. Il ne pense pas qu'il s'agisse d'un dysfonctionnement de la commission ou de l'ANSM. Ce dossier va de plus être débattu de nouveau ce jour.

Cécile DELVAL affirme que ces reports reflètent aussi la vie de la commission. C'est tout l'intérêt du regard collégial et du recul qui est pris sur un dossier.

Le compte-rendu de la commission du 24 septembre 2015 est adopté à l'unanimité.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Martine ALT-TEBACHER, Willy ROZENBAUM, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC.

2. Annonce des conflits d'intérêts

Marie-Lise MIGUERES souligne qu'aucun conflit d'intérêts majeur n'a été identifié pour les membres présents de la commission par rapport aux dossiers examinés ce jour.

Plusieurs personnes seront auditionnées dans le cadre de la demande de RTU de Truvada® et dont certaines présentent des liens d'intérêts à signaler.

Monsieur Daniel VITTECOQ est chef de service des maladies infectieuses à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre. Il est membre du CSST mis en place par l'ANSM pour la RTU Truvada® en prophylaxie pré-exposition.

Monsieur Laurent COTTE est PU/PH à l'hôpital de la Croix-Rousse de Lyon. Il est coresponsable de l'étude IPERGAY. Ce dernier n'a déclaré aucun conflit d'intérêts par rapport au dossier présenté.

Monsieur Stéphane MOREL est chargé de mission auprès de l'association AIDES. Cette association est financée à la fois par le secteur public et par le secteur privé. Ses financements privés représentent 44 % de ses ressources. Monsieur MOREL a été accompagnateur des participants de l'étude IPERGAY.

Monsieur Philippe MORLAT est PU/PH au CHU de Bordeaux, il sera auditionné par téléphone. Il est responsable du rapport du groupe d'experts portant sur les recommandations de prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH en France. Monsieur MORLAT a déclaré une activité de consultant auprès de l'industrie, en particulier auprès de la société Gilead, titulaire de l'AMM de Truvada®.

L'ensemble de ces intervenants, non membres de la commission, ne participeront pas à la délibération et au vote.

Les déclarations publiques d'intérêt sont à la disposition des membres de la commission dans les dossiers remis sur table.

3. Retour sur la réunion du CHMP de septembre 2015

Cécile DELVAL souligne que 19 avis favorables ont été remis pour de nouvelles AMM dont cinq concernent des médicaments orphelins. Leur liste (hors génériques) est la suivante :

- Praxbind® (idarucizumab) : cet anticorps monoclonal est indiqué dans la réversion des effets de l'anticoagulant Pradaxa. Il a fait l'objet d'une procédure accélérée (*fast track*), l'ATU de cohorte devrait démarrer en novembre 2015 ;
- Entresto® : association de sacubitril et valsartan, indiqué dans l'insuffisance cardiaque symptomatique, l'ATU de cohorte octroyée en avril 2015 a démarré en mai 2015 (103 patients inclus à fin septembre) ;
- Kyprolis® (carfilzomib) : ce médicament désigné orphelin¹ est indiqué dans la prise en charge du myélome multiple, le médicament a bénéficié d'une procédure *fast track* ;
- Blincyto® (blinatumomab) : ce médicament désigné orphelin¹ est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphie négative. Une AMM conditionnelle a été accordée. Une ATU de cohorte a été octroyée en octobre 2015 pour un démarrage prévu en novembre 2015 ;
- Cotellic® (cobimetinib) est indiqué dans le traitement du mélanome métastatique, l'ATU de cohorte a été octroyée en juin 2015 et a démarré en juillet 2015 (227 patients sont inclus à fin septembre) ;
- Genvoya® (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide) indiqué dans la prise en charge de l'infection à VIH ;
- Nucala® (mepolizumab) indiqué dans le traitement de l'asthme ;
- Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) médicament désigné orphelin¹, indiqué dans le traitement de la mucoviscidose ;
- Numient® (levodopa/carbidopa) indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson ;
- Ionsys® (fentanyl) indiqué dans la prise en charge de la douleur post-opératoire ;
- Elocta® (efmoroctocog alfa), ce médicament désigné orphelin¹ est indiqué dans le traitement de l'hémophilie de type A ;
- Ravicti® (glycerol phenylbutyrate), ce médicament désigné orphelin¹ est indiqué dans le traitement des troubles du cycle de l'urée ;
- Ebymect® (dapagliflozin/metformin) est indiqué dans le traitement de diabète de type 2 ;
- Edistride® (dapagliflozin) est indiqué dans le traitement du diabète de type 2.

Cinq génériques ont également reçu un avis favorable.

Concernant le Praxbind®, Cécile DELVAL précise que ce médicament est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa® pour inverser ses effets. L'indication est réservée aux procédures d'urgence, notamment en cas de chirurgie d'urgence et en cas de saignements incontrôlés mettant en jeu le pronostic vital. Ce produit est très attendu car c'est le premier médicament désigné pour neutraliser les effets anticoagulants de Pradaxa®. L'analyse menée auprès de 123 patients montre un effet rapide du produit mais aussi un effet sur la durée. Le profil de sécurité du médicament est jugé satisfaisant. Le CHMP recommande de restreindre l'utilisation du médicament à l'hôpital.

Willy ROZENBAUM demande si cette réserve s'applique aussi aux établissements privés.

Cécile DELVAL le confirme. La France devra cependant confirmer les conditions de prescription et de délivrance du produit.

Un évaluateur de l'ANSM précise que sont visés les établissements de santé publics ou privés définis par l'existence d'une PUI auxquels il faut ajouter toutes les structures d'urgence (SAMU, structures d'urgence hors hôpital).

Albert TRINH-DUC sollicite des précisions sur les indications de l'ATUc accordée par l'Agence.

Cécile DELVAL signale que l'ATU de cohorte est en cours de notification. Le libellé exact devrait s'inscrire dans la ligne de l'AMM, à savoir une intervention chirurgicale en urgence ou une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.

Cécile DELVAL explique que l'Entresto® est indiqué dans le traitement l'insuffisance cardiaque symptomatique avec une fraction d'éjection diminuée. L'AMM repose sur une étude de phase III qui a évalué la supériorité de l'Entresto® par rapport à l'enalapril, sur la base des critères de jugement suivants : la

¹ Le maintien du statut de médicament orphelin sera à confirmer lors du prochain Comité des médicaments orphelins (COMP).

réduction de la morbidité et de la mortalité. 8 442 patients ont été randomisés et suivis sur une médiane de 27 mois. L'essai a été arrêté prématurément pour des résultats d'efficacité remarquables, avec une réduction du risque de décès suite à des maladies cardiovasculaires de 16.5% (enalapril) à 13.3% (Entresto®). Le nombre de patients ayant fait l'objet d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été aussi réduit. Après débat, le CHMP a pris la décision de proposer une indication plus large que l'ATUc pour l'AMM.

Albert TRINH-DUC s'étonne que l'indication de l'AMM soit élargie alors que l'étude a porté sur une population ciblée. Cette décision est d'autant plus étonnante qu'il existe déjà un risque de glissement des conditions d'utilisation.

Cécile DELVAL précise que c'est l'Agence européenne qui a souhaité élargir l'indication.

Cécile DELVAL souligne que Kyprolis® en association avec le lenalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple pour les patients ayant reçu un traitement préalable. L'AMM a été accordée suivant une procédure accélérée. Elle s'est basée sur l'étude de phase III ASPIRE qui compare le carfilzomib avec le lenalidomide avec de faibles doses de dexaméthasone *versus* le lenalidomide et de faibles doses de dexaméthasone. 792 patients ont été inclus dans cette étude. La survie sans progression s'est améliorée (26,3 mois contre 17,6 mois). La survie globale montre aussi une tendance favorable. Le risque cardiovasculaire fait l'objet d'un point dans le RCP.

Blyncito® est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphie négative. Le produit a fait l'objet d'une AMM conditionnelle octroyée sur la base d'une étude de phase II. Un essai comparatif *versus* la chimiothérapie standard est en cours. L'étude de phase II a inclus 189 patients en rechute ou non répondeurs. Elle a permis d'afficher un taux de réponse de 42,9 % au bout de deux cycles de traitement.

Christophe DUGUET rejoint la réunion à 10h.

Nicolas ALBIN rappelle que la commission avait refusé une ATUc au carfilzomib dans une indication différente. Il souhaite par ailleurs recevoir la confirmation qu'une ATUc a été octroyée à Blynicyto® pour une indication différente (patient en rechute moléculaire).

Cécile DELVAL confirme qu'une ATUc a été octroyée au Blyncito® en octobre pour un démarrage le 23 novembre 2015 dans une indication de traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive et avec présence d'une maladie résiduelle minimale à un taux supérieur ou égal à 10^{-4} .

4. Recommandations temporaires d'utilisation de médicaments (RTU)

4.1. Truvada® (emtricitabine/ténofovir)

Caroline SEMAILLE, Nathalie MORGENSZTEJN et Daniel VITTECOQ rejoignent la réunion.

Willy ROZENBAUM introduit le sujet. Il souligne qu'une AMM a été accordée au Truvada® aux Etats-Unis en 2012 dans l'utilisation en prophylaxie pré-exposition du VIH (PrEP). Ce moyen de prévention a été fortement promu par les autorités américaines en 2014. En 2015, l'OMS a également émis une recommandation assez forte pour l'utilisation de ce médicament en PrEP, il y a un mois. Un dossier de demande de RTU a été déposé à l'ANSM par les associations.

Caroline SEMAILLE signale que l'Agence s'est appuyée sur un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) pour instruire la demande de RTU Truvada®. Les membres de ce comité spécialisé se sont réunis trois fois en moins de six mois. Tous ses comptes rendus sont publiés. L'ensemble de ses membres n'avait aucun lien d'intérêt avec le laboratoire Gilead. Six associations représentant la société civile ont présenté leur avis sur la PrEP. Ont aussi été auditionnés l'ANRS et Philippe MORLAT, coordinateur du groupe d'experts sur la prise en charge du VIH, ainsi que diverses personnalités qualifiées. L'Agence a en effet souhaité impliquer tous les acteurs du paysage intervenant dans le domaine du VIH pour instruire ce dossier. Enfin, elle rappelle le caractère temporaire de cette recommandation, en attendant le dépôt d'un dossier d'AMM.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne que ce dossier fait suite à la demande de l'association AIDES en vue de la mise en place d'une RTU de Truvada® dans l'utilisation en prophylaxie pré-exposition du VIH.

Le Truvada® est une association fixe de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil fumarate. Cette association fixe d'antirétroviraux dispose d'une AMM en Europe dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte depuis 2005. Il s'agit d'un des deux *backbones* les plus utilisés au sein de combinaisons antirétrovirales.

Truvada® a fait l'objet d'un développement clinique dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) du VIH, la PrEP, traitement visant à prévenir l'infection à VIH chez des personnes séronégatives avant leur exposition au risque d'infection.

En juillet 2012, le produit a bénéficié d'une extension d'indication aux Etats-Unis dans la prophylaxie pré-exposition du VIH dans le cadre d'une stratégie de prévention combinée pour réduire le risque d'infection par voie sexuelle chez l'adulte à haut risque. Les laboratoires Gilead n'avaient pas déposé de demande d'extension d'indication dans la PrEP en parallèle au niveau européen. Une demande de RTU du Truvada® dans la PrEP a ainsi été déposée par l'association AIDES en France.

Les données d'essais cliniques se sont accumulées au cours du temps, mais 2015 a marqué un tournant avec les résultats de deux essais majeurs : IPERGAY en France et au Canada (Montréal) et PROUD en Angleterre qui ont été menés auprès de la population homosexuelle à risque. Par ailleurs l'OMS a récemment actualisé ses recommandations dans la PrEP dans le sens d'un élargissement. De même des recommandations européennes dans la PrEP via l'EACS ont été émises très récemment.

Elle ajoute que le chapitre portant sur la prévention du rapport d'experts portant sur les personnes vivant avec le VIH, dont les travaux sont coordonnés par le Pr Philippe Morlat a récemment été actualisé sur la PrEP par Truvada®. Ils ont récemment été publiés sur le site du Conseil national du SIDA. Le Professeur Morlat sera auditionné dans cette séance.

La demande de RTU est motivée par le fait que le port du préservatif n'est pas systématique pendant toute la vie sexuelle ce qui conduit à une augmentation des nouvelles contaminations par le VIH, notamment dans la population des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Il est donc proposé une stratégie de prévention combinée qui repose notamment sur le dépistage, le counselling, mais aussi sur la stratégie TasP (*Treatment as Prevention*) qui a pour double objectif de traiter la personne séropositive via une multithérapie antirétrovirale et de réduire le risque de transmission secondaire du fait d'une diminution de la charge virale. Le TasP joue un rôle important au sein des couples sérodifférents, pour réduire le risque de transmission du VIH pour le partenaire séronégatif. Il existe également un dispositif de prophylaxie post-exposition (PEP) dans des cas d'urgence, après une prise de risques, et qui repose sur une multithérapie antirétrovirale mais reste un traitement limité, régi par une circulaire.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne que le recours au Truvada®, dans un objectif de prophylaxie pré-exposition au VIH, est envisagé comme un outil additionnel au sein d'une stratégie de prévention combinée.

Comme énoncé dans le rapport du Conseil national du SIDA de 2012, l'intérêt majeur de la PrEP réside dans le fait que sa mise en œuvre intervient en amont de la situation d'exposition au risque du VIH et que sa maîtrise ne dépend pas du partenaire mais bien de la personne séronégative qui souhaite se protéger. Ce dispositif favorise donc l'autonomie de la personne séronégative. Ce type de prévention impliquant un acte médical de prescription permet également d'accéder à une population à risque jusqu'alors peu accessible aux stratégies de prévention et ainsi de l'intégrer dans une démarche de réduction des risques associant la PrEP, le dépistage, l'usage du préservatif et le counseling. Dans le cadre d'une stratégie combinée, ce traitement vise à intégrer la PrEP comme nouvelle stratégie de prévention chez les personnes à risques pour les conduire à une démarche de réduction des risques (dépistage, préservatif, counselling etc.).

Claire GUY rejoint la réunion à 10h25.

Le développement de la PrEP oral par antirétroviral a soulevé plusieurs préoccupations : notamment le risque de résistance en cas de séroconversion sous traitement (en cas de mise sous traitement alors qu'une séroconversion est en cours ou en cas de séroconversion en cours de traitement) en lien avec une répllication virale non adéquatement contrôlée, le risque de désinhibition et de compensation du risque avec des personnes se pensant protégées du risque d'acquisition du VIH et adoptant ainsi une pratique plus à risque. Par ailleurs, l'observance du traitement était d'emblée perçue comme un enjeu particulier.

Nathalie MORGENSZTEJN rappelle que le CSST sur la RTU Truvada® s'est réuni à 3 reprises : 26 janvier, le 17 avril et le 30 juin 2015. Elle expose ensuite les résultats des principaux essais cliniques menés avant 2015. L'essai iPrEX est une étude multicentrique en double aveugle *versus* placebo (en plus d'une stratégie de prévention standard) menée au Pérou, en Equateur, au Brésil, en Thaïlande, en Afrique du Sud et aux Etats-Unis. Cette étude portait sur une population HSH (quelques personnes transgenres) à haut risque d'acquisition du VIH avec notamment une forte proportion de prostitution. L'essai Partners a ciblé, quant à lui, les personnes hétérosexuelles quasi exclusivement en couple marié tandis que l'essai TDF2 a visé les hétérosexuels quasi exclusivement célibataires. Ces deux essais ont été menés en Afrique. Enfin,

l'essai BTS (Bangkok Tenofovir Study) concernait Viread® et a ciblé les toxicomanes utilisant des drogues par voie injectable. Cet essai s'est déroulé à Bangkok où il n'existe pas de distribution de seringues stériles, contrairement à ce qui se passe en France. Enfin, les résultats de deux études plus récentes ont été rendus publiques en 2015 (présentation en février 2015 à la Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections) : l'essai IPERGAY (qui devrait être publié en novembre) et l'essai PROUD (récemment publié dans *The Lancet*).

IPERGAY est un essai en double aveugle comparant Truvada® associé à une stratégie de prévention standard à un placebo associé à une stratégie de prévention standard. L'essai IPERGAY (environ 400 personnes) a exploré une autre modalité d'administration du médicament avec un schéma à la demande, non continu et dépendant de l'activité sexuelle. Cet essai a aussi la particularité d'avoir fortement impliqué des représentants associatifs avec un comité associatif ayant pour rôle d'assurer un accompagnement communautaire des patients. Laurent Cotte, un des investigateurs de l'essai, exposera les résultats de cet essai au cours de cette séance en remplacement de Jean-Michel Molina, investigateur principal.

PROUD est un essai en ouvert de comparaison de Truvada® + stratégie de prévention standard vs la seule stratégie de prévention standard, cette comparaison se faisant par le biais d'un bras ayant recours au Truvada® immédiatement tandis que l'autre bras recevait le Truvada® de façon différée (un an plus tard). Dans l'essai PROUD (environ 500 personnes), le Truvada® a été administré selon une stratégie continue comme dans l'essai iPrEx notamment et selon la même posologie que dans le traitement de l'infection à VIH.

Les résultats des essais cliniques se sont consolidés au cours du temps. Les essais VOICE et FEM-PrEP menés auprès des femmes hétérosexuelles ont été arrêtés pour futilité, en lien avec un faible taux d'observance. L'estimation ponctuelle du taux d'efficacité préventive dans l'essai iPrEx était de 44 % avec un intervalle de confiance de 15 %-63 %, puis sont venus les résultats de l'étude TDF2 avec une efficacité préventive de l'ordre de 62%, de l'étude Partners avec une efficacité préventive de l'ordre de 67 % pour le Tenofovir et de 75 % pour le Truvada® chez les personnes hétérosexuelles au sein de couples sérodifférents. Enfin très récemment, les résultats d'efficacité s'élèvent à 86 % dans l'essai PROUD ainsi que dans l'essai IPERGAY. Les résultats très élevés obtenus dans ces deux dernières études expliquent l'engouement constaté pour ce type de traitement dans le cadre d'une stratégie combinée. Cependant, l'efficacité du traitement est clairement dépendante du niveau d'observance. Cette observance est évaluée de façon la plus objective en fonction du taux plasmatique de tenofovir. Fréquemment, il est constaté un écart entre ce taux plasmatique et les données déclaratives des personnes quant à leur respect du traitement. Dans l'étude iPrEx, le taux d'observance est d'environ 50 %, taux à rapprocher du taux d'efficacité obtenu. Le taux de prévention passe de 44 % à 92 % en fonction du taux d'observance.

Nathalie MORGENSZTEJN présente ensuite l'état des connaissances sur le profil de risque de Truvada® qui dispose d'une AMM depuis 2005. La tolérance de cette association est principalement déterminée par le composant tenofovir disoproxil fumarate dont la toxicité est caractérisée par le risque d'atteintes rénales (à type de tubulopathie) et osseuses (en lien avec une hypophosphatémie secondaire à la tubulopathie). Les risques de troubles rénaux peuvent aller jusqu'à la survenance du syndrome de Fanconi, événement rare. En règle générale, ces atteintes de la fonction rénale sont réversibles après l'arrêt du traitement. Les patients ayant des facteurs de risque et/ou recevant des médicaments néphrotoxiques ont un risque plus important de développer une atteinte rénale perdurant même après l'arrêt du traitement.

Comme attendu, dans les essais de PrEP dans la population séronégative (sans la contribution du VIH en termes de néphropathie associée, sans les aspects de comorbidités et avec de moindres comédications), l'utilisation de Truvada® ne soulève pas de préoccupation particulière même si une vigilance est nécessaire au regard du profil de risque connu du tenofovir et avec les aspects d'automédication, notamment avec les anti-inflammatoires et autres néphrotoxiques. Les principaux effets indésirables observés dans les essais de PrEP sont d'ordre gastro-intestinaux, constante des traitements antirétroviraux.

Concernant le risque de résistance, Truvada® est l'association fixe de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse, le tenofovir disoproxil fumarate qui a une barrière génétique élevée et l'emtricitabine qui a une faible barrière génétique. Les résistances ont été principalement observées chez les personnes en cours de séroconversion au moment de la mise sous PrEP. Le risque d'émergence de mutations de résistance reste cependant à mieux documenter et doit être encadré pour être minimisé.

Le risque de désinhibition, liée à la prise du traitement, a été approché dans la phase d'extension en ouvert des essais randomisés mais il est difficile d'analyser la réalité de ce risque. Cependant, l'approche de prévention médicalisée au sein d'une stratégie combinée doit permettre de minimiser ce risque.

Dans le cadre du CSST, il a été souligné que, si l'ensemble des données disponibles sur Truvada® dans la PrEP objectivent un effet préventif du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, seule une partie des données permettent de se prononcer sur le rapport bénéfice/risque de Truvada® dans la PrEP dans un contexte épidémiologique correspondant à celui de la France. Il s'agit des essais réalisés dans la population HSH adulte à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle. Les essais dans les autres populations à

risque d'acquisition du VIH, ont été réalisés dans des zones géographiques où la prévalence et l'incidence du VIH sont bien supérieures aux données épidémiologiques françaises et où les stratégies de prévention ne sont pas autant déployées. Il faut souligner qu'il n'est pas attendu de disposer de données documentant l'effet préventif du Truvada® dans ces autres populations dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France. En lien avec l'effet préventif démontré, il est admis que les prescripteurs pourraient être confrontés, en pratique, à des situations de besoin au cas par cas. A ce titre, il est en particulier admis, que des situations à risque élevé d'acquisition du VIH sont identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou vivant en Guyane. Le Truvada® pourrait aussi être envisagé pour les couples sérodifférents, lorsque la charge virale du partenaire séropositif est détectable et, pour les couples sérodifférents avec désir de conception, quand des difficultés particulières d'accessibilité à l'Aide Médicale à la Procréation sont vécues comme entravant la démarche de conception. Enfin, bien que les données ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque de Truvada® dans la prévention du risque d'acquisition du VIH par le biais de drogues injectables, il est admis que la prise de drogues injectables peut placer les usagers de drogues par voie injectable à un risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle. Les transgenres apparaissent aussi comme une population ciblée par la prévention combinée. Ainsi, il ne faut pas exclure certaines situations à étudier au cas par cas.

Nathalie MORGENSZTEJN ajoute qu'il est envisagé une prescription hospitalière du Truvada®. Au moins dans un premier temps, il apparaît nécessaire de réserver l'appréciation du niveau de risque individuel à des praticiens habitués à la prescription des antirétroviraux (toxicité), et donc de limiter la prescription au milieu hospitalier. Cependant, il est admis que la prescription exclusivement hospitalière peut conduire à écarter certaines personnes de la démarche de prévention. Il apparaît nécessaire de prévoir des consultations dédiées pour intégrer la population dans une démarche de réduction des risques par une prévention combinée associant la PrEP, le dépistage, l'usage du préservatif et le conseil. En perspective, il est envisagé, dans le cadre de la création des Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles) (les CeGIDD) que ces centres puissent également prescrire ces traitements préventifs. Les CeGIDD seront mis en place en 2016 et résultent de la fusion des CDAG (Centre de dépistage anonyme et gratuit) et des Ciddist (Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles). Dans tous les cas, il apparaît essentiel de maintenir un accompagnement communautaire.

En ce qui concerne les modalités d'administration, au regard de l'expérience clinique accumulée avec un schéma continu testé dans la quasi-totalité des essais à l'exception de l'essai IPERGAY en France, le schéma continu serait privilégié. Cependant, cette modalité peut soulever des difficultés d'observance alors que l'observance est un élément essentiel dans l'efficacité préventif du Truvada®. Pour la population HSH, il pourrait donc être également envisagé un schéma d'administration à la demande, selon les mêmes modalités que l'essai IPERGAY, comme le recommande aussi l'EACS qui privilégie l'administration en continu sans exclure le schéma à la demande pour les HSH. Chez les personnes infectées par le VHB, seul le schéma continu serait recommandé, le ténofovir et l'emtricine ayant un effet sur le VHB, un schéma non continu exposerait au risque d'exacerbations aiguës de l'hépatite B.

Le CCST propose un suivi trimestriel de la séroconversion VIH, comme il est proposé dans l'AMM américaine. Le dépistage serait un dépistage standard avec la réalisation d'un test ELISA combiné de 4^{ème} génération. En cas de séroconversion, un génotypage de résistance du VIH serait réalisé. Il serait rappelé aux prescripteurs que l'infection au VIH est une maladie à déclaration obligatoire. La surveillance rénale proposée serait identique à celle proposée aux patients infectés par le VIH. Avant l'initiation du traitement, il conviendra de vérifier que la fonction rénale n'est pas altérée. Au cours du traitement, il sera proposée une surveillance régulière de la fonction rénale. Il sera aussi réalisé un dépistage systématique de l'hépatite B. Il serait proposé de vacciner systématiquement les sujets non immunisés. Si la sérologie VHB est positive, la personne concernée serait orientée vers un spécialiste. Vis-à-vis des femmes en âge de procréer, une information serait donnée sur les risques. Il est à noter que le Truvada® n'expose pas à un risque de malformation, mais le potentiel impact sur l'os fœtal n'est pas connu. Les situations seront à étudier au cas par cas.

Le protocole de suivi reposerait sur trois documents. La fiche d'initiation permettra de caractériser le niveau de risque d'acquisition du VIH. La fiche de séroconversion visera à contextualiser au mieux la cause (échec ou problème d'observance) sans pour autant demander le retour des comprimés non utilisés ou mesurer le taux plasmatique, il ne s'agit pas d'un essai clinique. La fiche standard (formulaire Cerfa) permettra de notifier les effets indésirables. Des notes d'information seront aussi adressées aux prescripteurs ainsi qu'aux personnes consultant pour un accès à la PrEP par Truvada®. Ces documents permettront de les éclairer au mieux sur le rapport bénéfice-/risque, sur la nécessité d'une bonne observance du traitement et sur la nécessité de suivre les éventuelles séroconversions. Ces documents rappelleront l'importance de considérer la PrEP dans une stratégie globale et combinée de prévention et souligneront l'importance du suivi et de la prise en charge des autres Infections Sexuellement Transmissibles. Un suivi national sera mis en place et piloté par le Centre régional de pharmacovigilance de Besançon.

Nathalie MORGENSZTEJN ajoute qu'un projet d'étude de l'ANRS est en cours de réflexion sur le périmètre de l'Ile-de-France en vue de compléter le recueil d'information dans le cadre de la RTU de Truvada® dans la PrEP. La RTU de Truvada® pourrait évoluer à terme vers une AMM suite à la pression exercée par les associations de patients et par la communauté scientifique au niveau européen.

Daniel VITTECOQ, en tant que président du CSST, remercie l'ANSM et la Direction générale de la santé pour la confiance accordée. Il rappelle que l'épidémie a commencé en 1981 et qu'elle n'est pas enrayée. Au-delà des aspects techniques du dossier, il souligne qu'une décision administrative peut participer à la réduction de l'épidémie. Par le passé, la proposition consistant à proposer la vente libre de seringues stériles avait permis d'enrayer le développement de la maladie dans la population des toxicomanes, alors que la décision pouvait apparaître comme choquante dans le contexte de l'époque. Cette décision administrative a eu un impact majeur et a permis d'endiguer l'essor de l'épidémie chez les toxicomanes. De même, au vu des résultats des essais, l'Agence du médicament avait permis l'utilisation de l'AZT pendant la grossesse avant même le dépôt de la demande par l'industriel. A partir de cette date, quasiment plus aucune naissance chez une mère infectée par le VIH d'un enfant infecté par le VIH n'a été observée. Ceci démontre qu'un traitement antirétroviral peut bloquer la transmission du virus.

L'OMS a recommandé la PrEP prenant ainsi acte que le développement d'un vaccin anti-VIH ne serait pas imminent. Au début des années 2000, les patients ont observé que le risque de transmission était faible lorsque la charge virale était indétectable et que le risque d'infection était moindre dès lors qu'un traitement antirétroviral était administré. Ce n'est pourtant qu'en 2015 que des essais ont été lancés pour évaluer les résultats de cette démarche. Le CSST souhaite que les résultats positifs disponibles aujourd'hui puissent enfin bénéficier aux patients dans le cadre d'un circuit de prise en charge adapté. Il précise qu'aujourd'hui l'utilisation de Truvada® dans la PrEP existe déjà.

Sur le plan sémantique, Willy ROZENBAUM regrette l'utilisation de l'expression « prévention combinée », il préfère l'utilisation de l'expression « prévention diversifiée » qui rend mieux compte de l'objectif visé.

Albert TRINH-DUC souhaite comprendre pourquoi les couples hétérosexuels ne sont pas visés par cette indication au même titre que la population HSH. Est-ce sur un critère de prévalence que cette décision a été prise ?

Caroline SEMAILLE souligne que les essais cliniques ont ciblé principalement la population HSH en Amérique du Nord et en Europe car c'est une population où la prévalence et l'incidence du VIH sont très élevées. Au niveau national, en France, l'incidence du VIH chez les HSH est de l'ordre de 1 % (sur la base des données de la déclaration obligatoire du VIH et du test d'infection récente). L'essai IPERGAY se base, quant à lui, sur l'étude Prevagay de 2009 menée dans des lieux de convivialité fréquentés par les HSH, qui estime l'incidence du VIH à près de 4 %. L'incidence du VIH chez les hétérosexuels en France est très faible. La preuve de concept de la PrEP dans la population hétérosexuelle en Europe et aux Etats-Unis ne pourra jamais être clairement démontrée car la prévalence et surtout l'incidence du VIH est très faible comparativement aux populations homosexuelles.

Willy ROZENBAUM précise que l'incidence dans l'essai IPERGAY dans le groupe placebo est de 6,5 % et de 10 % en Ile-de-France.

Albert TRINH-DUC entend ces arguments mais s'étonne que les couples sérodifférents ne soient pas également visés. Pour ces derniers, seule la TasP est proposée. Ce positionnement est d'autant plus étonnant que le risque n'est pas nul pour les couples hétérosexuels.

Willy ROZENBAUM propose d'en débattre dans l'après-midi.

Laurent COTTE et Stéphane MOREL rejoignent la réunion à 11h15.

Willy ROZENBAUM cède la parole à Monsieur COTTE pour présenter les résultats de l'étude IPERGAY.

Laurent COTTE rappelle que l'essai IPERGAY est une étude de l'ANRS qui a permis de tester un schéma d'administration à la demande de Truvada® auprès de la population HSH en France et au Canada. Les études menées précédemment sur la base d'un schéma d'administration quotidien de Truvada® avaient affiché des résultats discordants avec une efficacité jugée moyenne (42 % dans l'étude Iprex). Elles démontraient également que l'observance était le point faible de la PrEP. L'essai IPERGAY a donc conduit à tester un schéma alternatif à la demande en vue d'améliorer l'observance du traitement, de diminuer potentiellement le nombre de prises pour améliorer la sécurité de l'emploi et de vérifier le rapport coût/efficacité du traitement.

Le schéma à la demande a été évalué sur des données animales et des données expérimentales de pharmacocinétique, notamment en vue d'évaluer la concentration du médicament dans la muqueuse rectale. L'essai IPERGAY a ciblé les patients HSH à haut risque, c'est-à-dire des personnes déclarant des rapports

anaux sans préservatif et ayant eu au moins deux partenaires au cours des six derniers mois et présentant une fonction rénale normale ou subnormale.

IPERGAY est une étude randomisée à deux bras. Une stratégie de prévention était proposée dans les 2 bras, elle incluait la fourniture de préservatifs, le dépistage et le traitement des IST, la vaccination contre les virus de l'hépatite A et B et l'accès à un traitement post-exposition. Un bras de l'étude bénéficiait du traitement TDF/FTC contre un bras recevant un placebo.

Le calcul de l'effectif pris en compte repose sur 2 hypothèses : une incidence attendue de 3 % pour cette population et une diminution du risque d'infection de 50 % environ. Le schéma d'administration repose sur la prise de 2 comprimés entre 2 et 24 heures avant le rapport sexuel, d'un comprimé 24 heures après le rapport et d'un comprimé 48 heures après. En cas de nouveau rapport dans un délai supérieur à 7 jours, la personne devait observer le même schéma incluant la dose de charge (deux comprimés d'emblée). En revanche, si la date de la dernière prise était antérieure à la semaine, un seul comprimé devait être pris avant le rapport, suivi par une nouvelle dose à 24 heures et une autre à 48 heures. Au maximum, le traitement était quotidien dans la limite de 7 comprimés par semaine.

Les critères de jugement étaient la survenue d'une infection VIH, puis la sécurité d'emploi et l'observance. L'observance a été mesurée en fonction du retour des comprimés et des concentrations plasmatiques. L'observance a aussi été évaluée sur la base d'auto-questionnaires. Les infections sexuellement transmissibles et le comportement sexuel des patients inclus dans l'étude, afin de pouvoir mesurer le risque de désinhibition liée la PrEP, ont aussi été évalués.

Le comité indépendant de surveillance a recommandé l'arrêt du groupe placebo de l'essai en 2014, suite à la première analyse intermédiaire de l'étude, et que la PrEP soit proposée à l'ensemble des participants. Sur 445 patients screenés, 414 ont été randomisés et 400 inclus dans l'analyse. La différence correspond à des personnes ayant retiré leur consentement avant J0 et à des personnes dépistées comme infectées au moment du screening ou en séroconversion entre le screening et le début du traitement. L'âge moyen des personnes incluses dans l'étude est de 35 ans, majoritairement de race blanche, ayant bénéficié d'un niveau d'éducation secondaire, ayant une activité professionnelle, célibataire, un tiers a déclaré avoir déjà eu un traitement post-exposition, la moitié déclare utiliser des drogues psychoactives. A l'inclusion dans l'étude, il a été observé qu'un quart des sujets présentait une IST asymptomatique. En moyenne, les personnes incluses dans l'étude ont déclaré avoir eu 10 rapports sexuels dans le dernier mois et 8 partenaires différents au cours des deux derniers mois. Plus d'un tiers des personnes ont présenté une IST pendant le suivi, sans différences constatées entre les deux bras. Des cas d'infection VHC ont aussi été diagnostiqués, liés à la prise de drogues dans un contexte festif.

Au cours de l'étude, 16 infections VIH ont été dénombrées, 2 dans le bras traité et 14 dans le bras placebo, soit une incidence de 6,6 % dans le bras placebo, c'est-à-dire plus de deux fois supérieure à l'incidence attendue. La diminution du risque relatif est estimée à 86 %. Les deux personnes infectées par le VIH dans le bras traité ne prenaient pas leur traitement, ces derniers ayant renvoyé quasiment tous leurs comprimés. Tous les patients n'ont pas pris le traitement de manière optimale. Le nombre médian mensuel de comprimés pris est de 15 dans les deux bras. 12 % recevront un traitement post-exposition après avoir le sentiment d'avoir pris un risque. Cette proportion est identique dans les deux bras. Il est à souligner que l'observance du traitement varie au cours de l'étude et pour un même individu. Certaines personnes ont parfaitement respecté les dosages à certains moments, puis n'ont plus pris le traitement à d'autres moments. Sans doute il existe un phénomène d'adaptation du traitement en fonction de leurs comportements. Pour certains rapports, les personnes utilisent le préservatif, pour d'autres, elles privilégient la PrEP.

D'après les résultats des questionnaires remis aux patients, il ressort que 43 % des personnes déclarent faire un usage correct de la PrEP strictement adhérent au schéma posologique ou au moins basé sur la prise d'un comprimé avant le rapport et suivi d'un comprimé après l'acte. 29 % déclarent un usage sous-optimal de la PrEP tandis que 28 % n'ont pas utilisé le traitement lors de leurs derniers rapports.

Les événements indésirables constatés ont été nombreux dans les deux groupes. Les événements sérieux et de grades 3 et 4 sont peu nombreux et équivalents dans les deux groupes. Un seul patient a arrêté le traitement après avoir présenté une thrombose veineuse profonde pour laquelle il était suspecté une interaction médicamenteuse. Les événements liés à l'utilisation du médicament sont principalement des troubles gastro-intestinaux (vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, etc.) avec une incidence plus forte dans le bras traité *versus* le bras placebo. Dans le bras traité, 2 patients verront une élévation de la créatinine (entre 1 et 1,5 fois la norme d'après les critères de l'ANRS). Aucune différence n'a été notée pour la protéinurie et la glycosurie. Les anomalies du taux de transaminase étaient équivalentes dans les deux bras, et les plus fortes constatées en lien avec des infections VHC ou à la syphilis. Sur cette population à haut risque, l'incidence du VIH a été plus élevée dans le bras placebo.

En conclusion, l'utilisation de la PrEP à la demande a montré son efficacité avec une réduction de l'incidence du VIH de 86 %. L'observance du traitement a été jugée bonne et démontre l'acceptabilité du traitement à la demande. La sécurité du schéma est similaire à celle du groupe placebo à l'exception des événements

gastro-intestinaux. Il n'a pas été révélé de phénomène de désinhibition durant l'étude pendant la phase en aveugle. Le schéma à la demande apparaît donc attractif.

Willy ROZENBAUM propose d'ouvrir un premier temps d'échange sur les résultats de l'étude IPERGAY.

Albert TRINH-DUC souhaite comprendre sur quels critères a été proposé une administration du médicament à la demande sachant que ce schéma n'a pas été testé chez l'animal. Il s'étonne de ce choix qui pouvait être dangereux et faire courir le risque d'une perte d'efficacité.

Laurent COTTE explique que les concentrations rectales de ténofovir FTC après un schéma double dose sont assez élevées et proches des concentrations obtenues avec un schéma quotidien. Par ailleurs, ce schéma à la demande avait été testé chez le macaque avec une double dose avant un challenge, suivi par une deuxième dose 24 heures plus tard.

Albert TRINH-DUC demande s'il était envisageable de mettre en place trois bras afin de pouvoir comparer le schéma d'administration à la demande et le schéma d'administration continu *versus* le placebo.

Laurent COTTE souligne qu'une telle option aurait contraint à inclure davantage de patients.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'Ipergay était prévue pour être la phase pilote d'une étude. Nul ne s'attendait à de tels résultats. Il souhaite connaître les suites données à l'essai IPERGAY.

Laurent COTTE précise que le bras aveugle a été arrêté. Plus de 75 % des participants ont accepté de poursuivre le traitement en ouvert. Ils reçoivent du ténofovir FTC suivant le schéma à la demande et font l'objet d'une surveillance comme précédemment. Aucune nouvelle infection n'a été diagnostiquée. Aucun comprimé n'a été retourné dans cette deuxième étape, mais il est possible que certaines personnes les offrent à d'autres personnes, compte tenu des effets présumés du Truvada®. Les retours des questionnaires démontrent que ces personnes continuent d'avoir des pratiques à risque, et peut-être à un degré supérieur. Aucun événement nouveau sur la tolérance du produit n'est remonté.

Albert TRINH-DUC demande si les IST continuent à être dépistées.

Laurent COTTE le confirme. Le dépistage est systématique. Les taux remontés sont similaires à ceux enregistrés lors de la première phase de l'étude.

Nicolas ALBIN s'enquiert de la date à laquelle les personnes ayant reçu le traitement et fait une séroconversion ont été infectées. Il note par ailleurs que l'industriel compte sur la RTU pour faire bénéficier les patients de cette avancée thérapeutique.

Concernant le premier point, Laurent COTTE indique qu'un patient a été révélé séropositif à 20 mois et le second à 22 mois. L'un n'avait pris aucun comprimé au cours des deux derniers mois ; l'autre avait pris deux comprimés au cours des deux derniers mois. Les dosages effectués chez ces patients ont confirmé l'absence d'observance du traitement avec des taux plasmatiques nuls.

Willy ROZENBAUM observe une très forte corrélation entre l'observance du traitement et son efficacité. En réponse à la deuxième question de Monsieur ALBIN, il estime que la question est de savoir pourquoi le laboratoire n'a pas déposé de demande d'AMM en Europe jusqu'à présent.

Martine TEBACHER-ALT souhaite avoir des précisions sur la différence d'utilisation en PrEP entre les deux groupes (28 % dans le groupe traité et 37 % dans le groupe placebo).

Laurent COTTE précise que cette différence n'est pas significative.

Albert TRINH-DUC demande si la circoncision est un facteur de risque.

Willy ROZENBAUM répond au contraire que la circoncision est considérée comme un facteur de protection. La circoncision diminue le risque de transmission de 40 % dans les populations à très forte prévalence mais l'effet n'a jamais été démontré dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Ce facteur de protection a été noté en Afrique auprès d'hommes adultes circoncis médicalement et non de manière rituelle.

Philippe MORLAT rejoint la réunion par visioconférence à 11h45.

Philippe MORLAT présente les travaux conduits par le groupe d'experts suite à la lettre de mission du directeur de l'ANRS et du Président du CNS demandant de préciser les recommandations à émettre en matière de prévention du VIH. Ces travaux ont conduit à enrichir les recommandations émises en 2013 lesquelles citaient peu la PrEP dans l'arsenal thérapeutique disponible.

Une « commission PrEP » a été instituée, composée de 7 personnes, pour formuler de premières recommandations ensuite soumises au groupe plénier. Le texte élaboré est disponible en ligne, dans sa version exhaustive, sur le site Internet du CNS.

Il ressort de ces travaux que la PrEP ne doit pas être vue isolément mais dans une démarche de santé sexuelle globale. Elle s'inscrit comme une modalité de prévention complémentaire des autres modalités déjà préconisées dans le cadre de la prévention dite « combinée » de l'infection VIH. La PrEP vient en plus et non à la place. La PrEP ne se résume pas à une réponse médicamenteuse mais se conjugue à un accompagnement de type *counseling*, car la PrEP n'apporte de résultats que si les personnes adoptent une observance stricte de leur traitement. Ce *counseling* doit aussi aider les individus concernés à adopter des pratiques sexuelles à moindre risque. Ce suivi permet également de réévaluer le statut vaccinal des personnes concernées.

Le groupe d'experts recommande que la PrEP puisse être prescrite aux HSH non infectés par le VIH et ayant des relations à haut risque d'acquisition du VIH. La population visée est celle des HSH rapportant des relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de six mois ou ayant présenté plusieurs épisodes d'IST dans l'année ou ayant eu recours à une prophylaxie antirétrovirale post-exposition ou ayant l'habitude de consommer des substances psychoactives lors des rapports sexuels. Au-delà de cette population socle, le groupe d'experts recommande que les personnes transgenres ayant des relations sexuelles non protégées bénéficient aussi de la prescription de PrEP selon les mêmes indications que chez les HSH. Le groupe d'experts demande par contre que la PrEP soit envisagée au cas par cas pour les usagers de drogues intraveineuses avec partage de seringues, aux personnes en situation de prostitution exposées à des rapports sexuels non protégés, aux personnes en situation de vulnérabilité exposées à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH. Philippe MORLAT explique que cette dernière catégorie vise essentiellement des femmes qui ne peuvent imposer le port du préservatif à leurs partenaires dès lors qu'ils appartiennent à un groupe à prévalence du VIH élevée (à savoir les personnes ayant des partenaires sexuels multiples ou originaires de région à prévalence du VIH supérieure à 1 %, les usagers de drogues injectables) ou avec des facteurs physiques qui augmentent le risque de transmission.

Le groupe recommande de ne pas prescrire de PrEP aux personnes exposées aux situations suivantes : aux relations entre HSH ne présentant pas une situation à haut risque de transmission VIH, aux relations hétérosexuelles non protégées mais ne correspondant pas à une situation à haut risque de transmission du VIH, aux relations hétérosexuelles avec un partenaire infecté par le VIH sous traitement antirétroviral efficace (pour lesquelles la TasP demeure la priorité) et aux personnes émettant le souhait d'une procréation naturelle chez des couples sérodifférents.

Le groupe d'experts recommande soit une prévention continue par l'administration d'un comprimé quotidien, soit une prévention à la demande comme dans le protocole IPERGAY. Il place la priorité sur l'administration quotidienne du traitement, schéma qui a été testé dans des populations diverses, alors que le traitement à la demande n'a été testé que chez les HSH. Cette modalité de prise ne peut être recommandée que chez les HSH à haut risque d'acquisition du VIH et ne peut donc être recommandée chez les autres personnes à risque, en particulier les femmes. D'après les données de la littérature, une protection serait assurée au bout de 7 jours chez les hommes et de 21 jours chez les femmes. Le délai fixé pour les femmes est plus long, par prudence, sachant que les données des études sont insuffisantes pour apporter une conclusion formelle.

Concernant la surveillance, il est proposé une première consultation incluant une visite médicale permettant de déceler les signes de primo-infection du VIH et d'identifier les situations pouvant influencer sur la toxicité ou la moindre efficacité du traitement (essentiellement médicaments néphrotoxiques et contraception orale). Cette première consultation doit inclure un entretien de *counseling* qui permet de parler des bénéfices mais aussi des limites de la PrEP et d'inciter les personnes à adopter une démarche de prévention plus globale. Un prélèvement sanguin serait proposé lors de cette première visite pour vérifier le fonctionnement de la fonction rénale et pour diagnostiquer la présence d'éventuelles IST. Philippe MORLAT précise que la liste des éléments à contrôler lors du bilan biologique n'est pas exhaustive et à adapter suivant les lieux de consultation, notamment concernant la méthodologie de recherche des IST. Le groupe d'experts préconise d'organiser la deuxième consultation trois semaines après la première, délai nécessaire pour s'assurer de ne pas traiter des personnes infectées ou en cours de séroconversion. Ce deuxième rendez-vous inclut un examen clinique visant à identifier les signes cliniques de primo-infection et permet de tirer les conclusions du premier bilan biologique. Le groupe d'experts se montre assez réservé quant à la possibilité de délivrer la PrEP aux personnes infectées par le VHB ou VHC considérant même qu'il s'agit d'une contre-indication. Cependant, cette restriction pourrait être levée en RCP suivant les cas. Cette deuxième consultation permet de révéifier la sérologie VIH et de prescrire la PrEP. La surveillance serait ensuite trimestrielle.

Philippe MORLAT souligne que le groupe rappelle que la PrEP doit être prescrite lors d'un entretien personnalisé et confidentiel, dans un environnement adapté qui permet ce type de dialogue. La PrEP doit être délivrée dans des structures où exerce au moins un praticien formé à la prescription des antirétroviraux, apte à connaître les inconvénients et les interactions possibles de ces traitements. Les structures doivent

proposer les services de professionnels ou de volontaires habilités dans le domaine de la prévention, de l'éducation thérapeutique, du soutien psychologique et de l'accompagnement social. Sous réserve d'adaptations réglementaires, ces structures pourraient être les CeGIDD (à la condition que ces structures puissent prescrire des antirétroviraux), les services hospitaliers ou d'autres structures (centres de santé sexuelle, associations médicalisées) après labellisation par les ARS. Le groupe d'experts a conscience que les services hospitaliers pourraient rencontrer des difficultés à accueillir et suivre l'ensemble des personnes potentiellement concernées.

Le groupe d'experts demande que soit organisée une traçabilité des prescriptions afin de pouvoir dissocier le Truvada® prescrit dans le cadre d'une PrEP de la prescription faite dans le cadre du traitement des personnes infectées par le VIH. Il conviendra également d'évaluer le dispositif mis en place. Il est aussi proposé de suivre une cohorte nationale des éventuelles personnes chez lesquelles des séroconversions sous PrEP ont été observées, même si la confiance quant à l'efficacité du traitement n'est pas remise en cause.

Philippe MORLAT souligne que, sur la base d'une étude sur la vie sexuelle des Français datant de 2011 et d'une étude parue dans la presse sur le nombre de HSH non infectés par le VIH et ayant eu des rapports non protégés au cours des 12 derniers mois, la population qui pourrait bénéficier en France de la PrEP pourrait être estimée à plusieurs dizaines de milliers (de 20 000 à 60 000 personnes). Même en retenant la fourchette basse de cette estimation, le suivi de ces personnes pourrait être difficile à organiser avec le dimensionnement actuel du dispositif, d'autant plus que les visites seraient organisées tous les trois mois. Le groupe d'experts recommande donc l'octroi de dotations spécifiques adaptées aux lieux de délivrance de la PrEP en termes de ressources humaines mais aussi en termes techniques et biologiques.

Le groupe souligne le rapport coût-efficacité de la PrEP mis en évidence dans le cadre de stratégies ciblées sur les populations à haut risque. Il recommande de mener en France des études coût/efficacité dans l'ensemble des indications tout en prenant en compte la mise à disposition prochaine de formes génériques de TDF/FTC.

Le groupe de travail recommande de diffuser une information précise et adaptée aux différents publics (professionnels de santé, structures sanitaires, associations de patients, grand public) et de délimiter clairement les indications et contre-indications du traitement.

Laurent COTTE quitte la réunion à 12h10.

Willy ROZENBAUM ouvre le débat.

Nicolas ALBIN constate que le groupe d'experts milite plutôt pour une administration continue du traitement alors que ce schéma a été uniquement testé dans des pays en développement. Il s'étonne que le schéma à la demande ne soit pas mis davantage en avant.

Philippe MORLAT indique que les deux schémas sont présentés par le groupe d'experts sans les hiérarchiser. Pour autant, il estime que la prévention continue a été étudiée dans toutes les populations potentiellement concernées par la PrEP contrairement à la prévention à la demande, uniquement testée par l'essai IPERGAY auprès d'une population HSH à haut risque d'acquisition du VIH. Pour cette population, il est considéré que les deux modes d'administration sont équivalents. Par ailleurs, une étude réalisée en Afrique du Sud (Bekker) démontre que la PrEP continue chez les femmes est plus efficace que la PrEP intermittente, sans doute compte tenu de différence dans l'imprégnation de la muqueuse cervico-vaginale.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur la pharmacocinétique du produit puisque, dans le schéma continu, il est demandé aux hommes de prendre le traitement 7 jours avant tandis que, dans le schéma à la demande, il suffit de doubler la dose quelques heures avant le rapport sexuel. Sachant que l'activité sexuelle n'est pas programmée, il aurait pu être proposé d'administrer une dose charge de deux comprimés, suivie par un traitement continu ensuite.

Philippe MORLAT rappelle que le rôle du groupe était de faire des recommandations en partant des données existantes. Le groupe ne pouvait pas faire de propositions concernant un nouveau mode d'administration. Philippe MORLAT constate que le schéma posologique proposé par IPERGAY fonctionne et n'en remet pas le principe en cause d'autant plus qu'il a été vérifié sur le plan pharmacologique. Doubler la posologie chez les hommes semble suffire. Dans le schéma continu, les propositions rejoignent le consensus noté au niveau international. En revanche, pour les femmes, les données sont plus discordantes. Par principe de précaution, et parce que le traitement ne concernerait les femmes qu'au cas par cas, il est donc recommandé d'administrer le traitement pendant 21 jours avant de garantir une protection.

Willy ROZENBAUM ajoute que les femmes incluses dans les essais semblent moins protégées que les hommes en raison d'une moindre concentration du produit dans la muqueuse vaginale. C'est aussi parce

que les femmes sous ténofovir ou Truvada® sont stigmatisées, en particulier dans les populations africaines, car considérées comme étant déjà contaminées par le VIH.

Philippe MORLAT précise par ailleurs que la prévention à la demande conduit de fait à adapter le traitement en fonction de la fréquence des rapports sexuels ou des risques encourus, c'est-à-dire que le schéma à la demande peut évoluer vers un schéma continu.

Jean-Benoît CHENIQUE peine à comprendre pourquoi il est recommandé que le médicament soit prescrit par un médecin spécialiste des antirétroviraux, alors qu'il s'agit de prescrire ici des antirétroviraux à un sujet sain. De plus, il ne s'agirait que de prescrire un médicament, ce qui ne nécessite pas *a priori* d'être spécialiste. Jean-Benoît CHENIQUE redoute que cette limitation ne conduise à priver l'accès à cette thérapeutique préventive aux personnes qui en ont besoin.

Philippe MORLAT indique que dans le rapport de 2013, il avait déjà été proposé que des médecins généralistes puissent prescrire des traitements post-exposition en raison des arguments avancés par Monsieur CHENIQUE. Cependant, cette ouverture avait été refusée par certains, notamment par des associations de médecins généralistes mais aussi par les pouvoirs publics. Le groupe d'experts, prenant acte de ces oppositions, n'a pas souhaité relancer le débat à l'occasion de la formulation des recommandations pour la PrEP afin de ne pas freiner la mise en place du dispositif.

Willy ROZENBAUM comprend que la définition d'une population à laquelle prescrire le traitement puisse être rassurante, en particulier sur le plan administratif. Toutefois, il estime que cette approche est très éloignée de la réalité des principes d'une prescription individuelle, qui n'est pas un traitement de population. De plus, dans certaines populations, le principal facteur de risque est d'être en couple séro-ignorant. L'évaluation du risque doit rester individuelle. Sur un sujet aussi polémique que pourrait être la mise à disposition d'un traitement permettant d'éviter le port du préservatif – car c'est ainsi que la mesure sera interprétée par certains – le fait de pointer les populations à haut risque pourrait compliquer la communication sur le sujet.

Philippe MORLAT concède que la prescription est évidemment individuelle. Un dialogue singulier doit se nouer entre le professionnel de santé et la personne concernée pour évaluer le risque. En revanche, il ne souhaite pas que l'on montre du doigt les membres du groupe d'experts considérant qu'ils viennent stigmatiser une population, alors que ces mêmes critiques n'ont pas été faites à l'endroit des auteurs de l'étude IPERGAY. Toutes les études ont été conduites chez des populations à très haut risque, qui n'utilisent pas le préservatif, et auxquelles il est proposé une stratégie de prévention. Il existe la preuve que le traitement apporte des résultats chez ces populations, raison pour laquelle cette cible est reprise dans les recommandations. De plus, les indications de la PrEP recommandées par le groupe contribuent à ne pas stigmatiser la population HSH dans son ensemble puisqu'elles concernent uniquement la population HSH à haut risque de transmission du VIH. Cette mesure vise une population très à risque et invite à les sensibiliser à un mode de prévention plus large.

Willy ROZENBAUM estime que la prescription doit se faire en fonction de l'analyse de la situation individuelle. Par ailleurs, il rappelle que les situations de séro-ignorance sont un enjeu important pour les couples homosexuels comme pour les couples hétérosexuels notamment dans l'Afrique sub-Saharienne, qui ne peut être ignoré.

Philippe MORLAT souligne que la prévention *via* le dépistage demeure ainsi que la promotion des moyens de protection mécanique. Par ailleurs, dans un couple sérodifférent, la TasP reste le principe à privilégier.

Willy ROZENBAUM constate que la traçabilité présente aujourd'hui des limites. Par exemple, il est impossible de donner aujourd'hui le nombre de traitements post-exposition délivrés en France. Un dispositif plus fiable pourra-t-il être mis en place si la PrEP est proposée ?

Philippe MORLAT indique qu'il avait été proposé, dans une première version du texte, que la terminologie ou que le conditionnement du Truvada® soit différent pour distinguer le traitement classique de la PrEP. Cependant, d'après les informations réglementaires collectées, il semblerait que cette orientation ne soit pas envisageable arguant du fait qu'un même médicament ne peut pas avoir une présentation ou un nom différent suivant son utilisation. S'il n'est pas possible d'obtenir une autre terminologie ou un autre packaging, il faudra que les personnes concernées par la PrEP acceptent de participer à un observatoire. Mais l'efficacité de cette mesure dépendra alors du bon vouloir des personnes concernées à renseigner les documents.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne que la RTU se base sur la spécialité Truvada® qui existe aujourd'hui sur le marché. Il n'y a pas d'obligation réglementaire à proposer un autre nom. En 2012, le CNS avait déjà recommandé qu'un conditionnement différent soit proposé suivant l'indication et la population cible.

Philippe MORLAT souligne que le changement de dénomination en fonction de l'indication serait une mesure qui permettrait une traçabilité.

Nathalie MORGENSZTEJN ajoute que, dans le cadre d'une discussion sur une extension de l'utilisation, le laboratoire pourrait être encouragé à prévoir un conditionnement adapté, cependant cette option pourrait conduire à allonger les délais. En outre, les taux de remboursement pourraient aussi être différents en fonction de l'indication.

Philippe MORLAT préconise de penser à cette éventualité, non pas pour la RTU, mais pour l'AMM à venir.

Daniel VITTECOQ estime que la PrEP devrait être disponible auprès des médecins les plus aptes à la délivrer. Ce débat rejoint la discussion plus générale sur l'accessibilité des antirétroviraux en médecine de ville. Les populations restent aujourd'hui captives et prises en charge par des équipes spécialisées. Par ailleurs, dans un autre domaine complexe aux frontières du soin et de la prévention, si certains médecins de ville acceptent de prescrire du Subutex, tous ne le font pas. Cet exemple démontre que le défi majeur qui nous lance est celui de toucher ces cibles de patients et de prescripteurs. Certes, ce serait un échec si la PrEP était prescrite à des personnes qui n'en ont pas besoin, raison pour laquelle la population visée ne doit pas être élargie aux HSH dans leur ensemble.

Jean-Benoît CHENIQUE estime qu'il est du ressort des autorités de recommander des évolutions des pratiques. Or, au vu du contexte, il semble plus que nécessaire d'élargir les lieux où l'on peut prescrire des antirétroviraux

Philippe MORLAT rejoint ce propos. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le groupe d'experts a évoqué la possibilité d'adaptations réglementaires permettant aux CeGIDD ou aux médecins travaillant dans des associations médicalisées, par exemple, de prescrire la PrEP. Le groupe d'experts ne s'est pas montré frileux et a cherché à étendre la possibilité de prescription de la PrEP. En revanche, il est vrai qu'il n'a pas été proposé de l'étendre d'emblée à la médecine de ville, car beaucoup sont réticents, et que le risque aurait été alors de bloquer le dispositif.

L'audioconférence avec Monsieur Philippe MORLAT prend fin à 12h45.

Daniel VITTECOQ quitte la réunion à 12h45

Willy ROZENBAUM souligne qu'il a souhaité auditionner un membre de l'association ayant participé à l'étude IPERGAY. Il lui cède la parole.

Stéphane MOREL détaille les modalités d'accompagnement proposées par AIDES dans le cadre de l'essai IPERGAY. Il précise que l'accompagnement mis en place dans cet essai n'a été proposé dans aucun autre essai, ni dans iPrEX ni dans PROUD. Sur le plan sémantique, il précise que l'accompagnement ne se limite pas au *counseling* qui n'est qu'une des branches de l'accompagnement.

Dans le cadre de l'essai IPERGAY, à chaque visite médicale, les personnes rencontrent un médecin et éventuellement un pharmacien qui délivre des conseils sur l'observance du traitement. Si le pharmacien n'est pas disponible, c'est l'accompagnateur qui dispense ces informations. La personne rencontre aussi des infirmiers pour les traitements, les prélèvements, la vaccination et la prise de rendez-vous si celle-ci n'est pas assurée par un accompagnateur. Il rappelle que le protocole de l'essai IPERGAY prévoit une visite médicale tous les 2 mois. L'accompagnement se poursuit après les rendez-vous car ce sont les accompagnateurs qui appellent les personnes pour les informer des résultats de leur dépistage négatif ou pour organiser l'annonce des résultats. Le dispositif reposait également sur la mise en place de groupes d'auto-support, c'est-à-dire des groupes de parole entre personnes séronégatives qui leur permettent de parler de leur sexualité et de leurs prises de risque. Ces groupes se tiennent tous les mois dans toutes les villes où IPERGAY est implanté. Ces temps d'échanges sont animés par les intervenants de l'association.

Des temps de *counseling* brefs sont proposés régulièrement. Ces temps d'échange peuvent être très courts suivant les situations, dès lors que les personnes sont autonomes dans leur gestion des risques et dans l'observance du traitement. Dans d'autres cas, ces temps d'échanges permettent de faire le point lors d'un changement de vie, par exemple après une rupture, après s'être mis en couple ou suite à une évolution des pratiques sexuelles. Ces épisodes de vie nécessitent alors de revoir la stratégie de prévention. Par ailleurs, en fonction de leur partenaire, les participants peuvent décider ou non d'utiliser la PrEP, ce qui explique que les modalités de prise du traitement soient très personnalisées.

Les entretiens de *counseling* se focalisent sur la sexualité, la santé sexuelle et surtout sur l'observance. Le sujet de l'observance doit en effet faire l'objet de la plus grande attention car le schéma de prise du traitement est particulier et il faut un temps suffisant pour que les personnes se l'approprient.

Stéphane MOREL observe que la PrEP est un moyen de rencontrer une population plus à risque pour lui offrir un dispositif plus global de prévention. Cet accompagnement a permis de donner du temps pour parler de sexualité et de prise de risque. La création d'un lien de confiance a permis de donner une information sur la prévention des IST mais aussi d'orienter les personnes en fonction de leurs fragilités ou questions (soutien

psychologique, psychiatrique, proctologie, etc.). Cet essai a permis de dessiner les contours d'un accompagnement à proposer à côté de la prise en charge clinique. Cet accompagnement s'est construit au fil du temps en fonction des besoins et des attentes des personnes.

Lors de l'essai PROUD, les participants ont été interrogés sur leurs attentes vis-à-vis de l'accompagnement. Six attentes ont été exprimées : discuter de la motivation à utiliser la PrEP, barrières à utiliser la PrEP, facilité de son utilisation, informations sur la prise de décision sexuelle en contexte de PrEP, transmission d'informations éducatives et que le personnel accompagnant ait des connaissances pratiques du traitement de PrEP et des problématiques associées. Ces attentes faisaient partie de l'accompagnement mis en place dans l'essai IPERGAY. En définitive, ces rendez-vous ont permis de créer un pont entre la santé, le soin, le médical et la vie réelle.

Willy ROZENBAUM rappelle que la prochaine loi de santé publique inclura un chapitre sur la médiation. Il s'interroge sur la capacité des associatifs à délivrer cet accompagnement partout sur le territoire.

Stéphane MOREL souligne que l'accompagnement sur ces questions fait partie de la mission d'AIDES. Cependant, cet accompagnement pose des questions pratiques et logistiques. Le souhait d'AIDES est de pouvoir y participer via les CeGIDD. Cependant, il sera difficile d'y participer dans tous les services qui dispenseront la PrEP, comme l'accompagnement a été proposé dans l'essai IPERGAY où l'on dénombrait un équivalent temps plein accompagnant pour 100 participants. Il faut noter que les accompagnateurs étaient disponibles de 10 heures à minuit tous les jours. Les participants pouvaient les appeler à tout moment en cas de doute sur la prise d'un comprimé ou pour faire le point face à une situation de risque. Aussi, si le même type de dispositif est mis en place nationalement, alors sa mise en place sera coûteuse.

Christophe DUGUET souligne que la loi Santé, dans son article 22, prévoit l'expérimentation de dispositifs d'accompagnement à l'autonomie en santé, notamment pour les personnes exposées à un risque de santé. La difficulté est que la loi prévoit un dispositif expérimental pendant cinq ans avant d'éventuellement généraliser le dispositif. Le législateur a certes identifié un besoin, ce qui est une avancée, mais le dispositif ne va pas assez loin et le processus sera long.

Stéphane MOREL souligne que des liens peuvent aussi être renforcés avec des fonctions qui existent déjà, comme les fonctions d'éducation thérapeutique. Pour répondre à la demande, il faudrait envisager d'élargir certaines fonctions.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du taux de participants ayant accepté l'accompagnement communautaire.

Stéphane MOREL précise que des entretiens de *counseling* brefs avaient lieu à chaque visite, tous les deux mois. A quelques rares exceptions près, ces entretiens avaient lieu à chaque visite. En revanche, il ne peut pas donner de statistiques sur la participation aux groupes d'auto-support. A Paris, ces groupes étaient composés de 5 à 15 personnes qui se réunissaient tous les mois. Certaines personnes ne sont venues qu'une fois, ont trouvé l'information recherchée, puis ne sont plus revenues. C'est aussi la vertu d'un accompagnement modulaire qui permet d'apporter des informations et d'aider à l'autonomisation des personnes. D'autres sont venus plus fréquemment.

Nicolas ALBIN demande si les résultats pourront être aussi positifs si l'accompagnement n'est pas aussi développé dans la vraie vie que dans l'essai IPERGAY. Il interroge par ailleurs le représentant d'AIDES sur son opinion quant au schéma d'administration du traitement.

Stéphane MOREL souligne que les personnes ont adapté leur traitement à leur vie sexuelle ou à leur confort de vie. Certaines personnes dans le schéma à la demande prenaient de fait le comprimé quotidiennement.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne que, dans les faits, des patients sous un traitement continu ne le prennent pas nécessairement quotidiennement tandis que d'autres personnes, soumises au schéma à la demande, ont pu le prendre de manière quasiment continue sur une période.

Willy ROZENBAUM souligne que l'existence des deux schémas permet de s'adapter à la vie réelle. L'avantage est que l'essai IPERGAY permet de donner un protocole adapté concernant la prise à la demande.

Stéphane MOREL fait observer cependant que le schéma à la demande est complexe et nécessite d'être parfaitement explicite.

Willy ROZENBAUM ajoute que ces deux schémas valent pour Truvada® mais d'autres produits pourraient arriver prochainement sur le marché, dont des produits avec un effet retard qui viendront modifier les modalités d'administration.

Stéphane MOREL quitte la réunion à 13h15.

Une pause est observée.

Pierre-Yves HATRON rejoint la réunion à 14h15.

Willy ROZENBAUM considère que la démarche qui consiste à demander une PrEP n'est pas une démarche facile car elle implique une médicalisation forte, car le bénéficiaire doit accepter un accompagnement médical et la vérification de sa sérologie (VIH, VHB) et de ses vaccinations, car ce dispositif revient à médicaliser la prévention voire la sexualité et car le bénéficiaire doit accepter une surveillance ultérieure (en principe, tous les trois mois). Willy ROZENBAUM précise par ailleurs que, en cas de PrEP intermittente, la personne recevra une prescription pour un mois, mais ne sera contrainte de revenir en consultation qu'au bout de 3 mois.

Willy ROZENBAUM estime que les personnes qui entrent dans cette démarche se préoccupent de leur santé. Il comprend la volonté de cibler les possibles bénéficiaires de la PrEP, mais il faut s'attendre à ce que les demandeurs soient nombreux. Il est donc gêné par une définition trop stricte des possibles bénéficiaires.

Willy ROZENBAUM observe également que les différentes interventions de la matinée se sont principalement focalisées sur la prévention individuelle mais il ne faut pas occulter le fait que le sujet présente aussi un intérêt collectif. Aujourd'hui, on considère que 70 % des transmissions sont liées à des personnes qui ne connaissent pas leur statut sérologique. Or la démarche de la PrEP impose le dépistage. De plus, si les personnes sont contaminées malgré tout, le système de surveillance permet un traitement immédiat du fait de l'organisation régulière du dépistage. Ces mesures doivent ainsi permettre de limiter l'infection, d'autant plus que la période de primo-infection est la plus à risque de contamination. Enfin, le suivi des populations exposées aux risques permet aussi de dépister les IST, de les prendre en charge et de réduire la chaîne de transmission. Il existe donc bel et bien un intérêt collectif de la démarche.

Willy ROZENBAUM souligne que le rapport bénéfice/risque de la PrEP ne semble pas contestable. Pour autant, des questions restent encore posées concernant le mode de prescription (prise continue ou pas) et la mise à disposition du produit. Quelle que soit la réponse apportée, force est de reconnaître qu'il sera difficile de mettre en place un dispositif qui inclura un accompagnement communautaire. Force est d'admettre que les hospitaliers ne vont pas s'empresse d'ouvrir des consultations PrEP car les activités de prévention sont peu développées dans la culture hospitalière française, en particulier parce que cette prévention est très mal valorisée dans l'activité.

Cécile DELVAL propose d'ouvrir le débat autour de la question suivante : « *Compte-tenu des données disponibles, la Commission est-elle favorable à l'élaboration d'une RTU de la spécialité TRUVADA® en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention combinée dans l'indication de la prophylaxie pré-exposition du VIH chez les adultes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle ?* »

Willy ROZENBAUM observe que poser la question en ces termes, en parlant de la PrEP comme d'un outil additionnel, revient à accepter de mettre à disposition les autres outils disponibles. Par ailleurs, il s'étonne que la question laisse entendre que la PrEP ne serait réservée qu'aux adultes. La population des adolescents homosexuels est en effet très exposée.

Nathalie MORGENSZTEJN rappelle que tous les essais ont porté sur la population adulte, il n'y a pas à ce stade d'expérience clinique chez l'adolescent, raison pour laquelle cette restriction de la population est retenue. De même, si une AMM européenne est soumise, l'indication portera dans un premier temps aussi sur les personnes adultes.

Jean-Benoît CHENIQUE souligne que la majorité médicale est fixée à 16 ans en France.

Albert TRINH-DUC pensait par ailleurs que le traitement serait réservé aux hommes, ce que ne traduit pas la question.

Caroline SEMAILLE souligne que la RTU ne cible pas que cette population. Par contre, elle ne porte que sur les risques de transmission par voie sexuelle et non par voie injectable.

Nathalie MORGENSZTEJN ajoute que les usagers de drogues par voie injectable seraient concernés par la PrEP par le biais de leur prise de risque dans leurs rapports sexuels.

Caroline SEMAILLE ajoute que le risque de contamination par voie sanguine est très largement couvert par la politique de réduction des risques. Elle précise que l'association ASUD (Association des usagers de drogues) a été sollicitée sur le sujet de la RTU Truvada mais n'a pas donné suite.

Willy ROZENBAUM rappelle que 45 % des personnes incluses dans l'essai IPERGAY ont déclaré utiliser des drogues psychoactives. Elles utilisent notamment des substances sexo-stimulantes, y compris par voie

injectable, ce qui constitue un vrai risque. Dans cette population, en particulier, on ne sait pas si l'épidémie de VHC tient à leurs pratiques sexuelles ou à l'utilisation de drogues psychoactives ou sexo-stimulantes.

Nicolas ALBIN constate que les deux schémas d'administration proposés n'ont pas les mêmes incidences en termes de toxicité comme en termes médico-économiques. Il demande par conséquent si les deux schémas doivent être promus de la même manière.

Nathalie MORGENSZTEJN explique que tous les essais ont porté sur une administration en continu du produit sauf l'essai IPERGAY. Cependant, la proposition est d'ouvrir les deux possibilités pour les HSH. Par ailleurs, chez les femmes, l'imprégnation au tenofovir de la muqueuse cervico-vaginale apparaît moindre par rapport à la muqueuse rectale. Le schéma documenté est l'administration continue, mais un deuxième choix est donc proposé, d'autant que l'option correspond aussi à des pratiques observées puisque les essais ont pu démontrer que le suivi du traitement est évolutif et dépend des épisodes de vie ou des partenaires rencontrés.

Caroline SEMAILLE précise que le médecin peut être amené à proposer, selon les situations, un schéma alternatif mais l'administration du traitement en continu reste le schéma privilégié.

Albert TRINH-DUC demande s'il existe une dose de charge dans l'hypothèse d'un traitement en continu.

Caroline SEMAILLE précise qu'il n'est pas proposé de commencer le traitement par une dose de charge dans le schéma continu. La dose de charge ne vaut que pour le schéma à la demande.

Stéphane TELLEZ s'enquiert de la définition donnée au « haut risque ».

Caroline SEMAILLE souligne que les situations à haut risque d'acquisition sexuelle du VIH, pour les HSH, sont définies notamment en fonction du nombre de partenaires au cours des 12 derniers mois, de l'utilisation antérieure de prophylaxies post exposition, de la survenue d'IST, de l'utilisation de drogues psychoactives. La fiche d'initiation, qui détaille les situations à haut risque chez les HSH, évoque aussi les autres populations concernées en dehors des HSH. Cependant, ces critères qui sont posés dans la fiche d'initiation ne sont qu'un guide pour mener l'entretien. La décision est à apprécier au cas par cas.

Stéphane TELLEZ redoute que la mise en place d'une grille trop stricte puisse conduire à ne pas prescrire le produit à une personne qui en aurait réellement besoin mais qui ne serait pas catégorisée.

Willy ROZENBAUM souligne qu'il existe une case « Autres » qui permet de classer ces cas particuliers.

Albert TRINH-DUC constate que le rapport MORLAT liste de manière assez stricte les possibles bénéficiaires. Or ce document sera opposable.

Willy ROZENBAUM ne pense pas que cette liste sera opposable.

Caroline SEMAILLE ajoute que le rapport d'experts ouvre également la PrEP aux personnes ayant des relations hétérosexuelles non protégées sans donner de critères trop stricts. A titre d'exemple, elle cite l'une des indications proposée dans le rapport « toutes les personnes en situation de vulnérabilité exposées à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission ». Dans le cadre de l'instruction de la RTU, la prescription de la PrEP aux couples sérodifférents est possible au cas par cas, sans pour autant remettre en question l'efficacité de la TasP, mais l'individu séronégatif doit avoir accès à toutes les modes de prévention. Ainsi, au cas par cas, une personne séronégative en couple avec une personne séropositive doit pouvoir avoir accès à la PrEP.

Nathalie MORGENSZTEJN constate que toutes les recommandations convergent pour souligner que les risques se concentrent sur une population donnée mais la PrEP peut concerner d'autres populations au cas par cas.

Albert TRINH-DUC estime que le rapport d'experts se positionne clairement et ne recommande pas que la PrEP se substitue à la TasP.

Caroline SEMAILLE indique que dans une démarche de prévention, il devrait être possible pour un partenaire séronégatif en couple d'accès à la PrEP, au moins pendant une période spécifique de sa vie en couple.

Albert TRINH-DUC constate que l'observance du traitement qu'il s'agisse de la TasP ou de la PrEP apporte des résultats, mais rien ne contraint la personne sous traitement à respecter ces modalités de prise. Il faut donc aussi que l'autre partenaire puisse se protéger.

Caroline SEMAILLE explique que c'est la raison pour laquelle cette ouverture est permise au cas par cas.

Nathalie MORGENSZTEJN estime que les deux recommandations convergent, au sens que pour les deux groupes de travail, la TasP est le schéma à clairement recommander pour les couples sérodifférents, mais pour le CSST il peut exister des situations ponctuelles qui peuvent inciter à envisager la PrEP pour le partenaire séronégatif au cas par cas.

Willy ROZENBAUM souligne qu'il arrive aussi que des personnes refusent de se faire dépister ou refusent le traitement. Le traitement de la personne infectée est la solution la plus légitime mais elle n'est pas possible dans toutes les circonstances. Dans ces cas - certes plus rares - il ne faut pas s'interdire de prescrire la PrEP à des personnes qui souhaitent se protéger.

Albert TRINH-DUC constate toutefois que cette démarche conduit à avoir une vision plus large que l'AMM qui ne se base que sur les résultats de l'essai IPERGAY auprès de la population HSH.

Willy ROZENBAUM fait remarquer que 90 % des personnes concernées par les essais IPERGAY sont des hommes, mais 10 % sont des femmes. Certes, pour les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse, la démonstration de l'efficacité du traitement n'est peut-être pas faite. Par ailleurs, l'effet préventif chez les femmes est remis en question car les résultats des essais sont moins convaincants et en raison de données pharmacocinétiques moins favorables. Le concept général invite à ne pas poser trop de restrictions à l'accès au traitement. Enfin, si les populations homosexuelles à risque ont été ciblées par les essais, c'est aussi pour des raisons statistiques et non pour des raisons morales. De même, si peu de femmes sont incluses dans les essais, c'est aussi parce qu'il est plus facile d'inclure des hommes.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne qu'il est difficile de délimiter l'indication, au regard de possibles situations de cas par cas, que l'importance est la notion du haut niveau de risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

Caroline SEMAILLE souligne que la fiche d'initiation lance quelques pistes pour ne pas ouvrir l'indication de la PrEP trop largement car le rapport bénéfice-risque dépend du risque d'acquisition du VIH. Il est très difficile de rentrer dans le détail des populations à risque.

Claire GUY suppose que la liste des substances psychoactives figurant dans la fiche d'initiation n'est pas exhaustive. Il faudrait préciser « notamment » ou compléter la liste pour qu'elle soit exhaustive.

Caroline SEMAILLE indique qu'il s'agissait plus d'un guide d'entretien pour le médecin, mais est favorable à ajouter « notamment » ou « etc. »

Albert TRINH-DUC s'étonne que seules trois personnes infectées par le VIH aient été détectées au moment du screening d'IPERGAY.

Willy ROZENBAUM note que 3 cas ont été identifiés au moment du screening puis 11 cas entre le screening et la randomisation.

Albert TRINH-DUC constate que ce taux est de 3 % (14 sur 445 patients). C'est un taux qui peut être considéré comme faible alors que c'est une population très à risque.

Willy ROZENBAUM pense au contraire que ce taux est très important. Ce taux de 3 % est celui que l'on retrouve dans la population qui se croit séronégative. Les personnes qui se savent séropositives ne se sont pas présentées.

Albert TRINH-DUC observe que le taux est passé de 3 % au début de l'étude à 6 % à la fin de l'étude, ce qui peut laisser supposer que la population s'est davantage exposée au risque sous traitement.

Willy ROZENBAUM n'est pas d'accord avec cette interprétation. L'étude a ciblé des personnes qui se croyaient séronégatives. Ce taux de 3 % se rapporte à cette population. En revanche, le taux de 6 % se rapporte à l'incidence parmi la population à risque, elle s'élève à 10 % dans l'Île de France. Il rappelle que les homosexuels sont les populations qui se testent le plus, mais il est considéré que la moitié des hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes ne se considèrent pas comme homosexuels et ne se dépistent pas forcément.

Caroline SEMAILLE souligne que la prévalence du VIH est de 17 % dans la population des HSH fréquentant les lieux de convivialité gay pour une incidence de l'ordre de 4 % (données de Prévagay InVS /ANRS 2009). L'incidence est de 1 % pour l'ensemble de la population HSH en France. Il est estimé que près de 300 000 hommes ont eu des rapports sexuels avec d'autres hommes dans les douze derniers mois (données issues de l'enquête sur la sexualité des Français).

Albert TRINH-DUC souhaite avoir des informations sur la fiche d'information destinée au patient.

Caroline SEMAILLE indique que plusieurs fiches ont été transmises aux membres : fiche d'initiation, fiche de séroconversion, fiche d'information aux prescripteurs, fiche d'information aux sujets.

Nathalie MORGENSZTEJN précise que cette fiche destinée au prescripteur donne une information générale sur Truvada® sur les indications, les conditions de prescription et de délivrance du médicament, la posologie, les contre-indications et la surveillance à observer (fonction rénale, IST, etc.).

Willy ROZENBAUM souhaite savoir si la personne doit retourner systématiquement dans le même centre pour organiser le suivi.

Caroline SEMAILLE indique qu'un numéro unique d'anonymat sera attribué. Il est préférable que la personne soit suivie dans le même centre mais rien ne l'y oblige. En cas d'arrêt de la PrEP pendant six mois, il faudra remplir de nouveau une fiche d'initiation.

Stéphane TELLEZ s'enquiert des résultats constatés aux Etats-Unis concernant la résistance, sachant que la pratique aux Etats-Unis bénéficie d'un plus grand recul. Il demande par ailleurs s'il y est noté une diminution de l'incidence.

Willy ROZENBAUM répond que les publications à ce sujet sont encore très récentes. Dans un article du *Clinical Infectious Diseases* portant sur la cohorte de San Francisco, parmi les patients qui ont bénéficié d'une PrEP (environ 1000 patients), aucune infection par le VIH n'a été observée depuis 2012. Si les personnes sont bien préparées et motivées pour entrer dans le dispositif, les résultats sont très probants. De même, dans le suivi ouvert d'IPERGAY qui n'est pas encore publié, aucune infection n'est constatée.

Albert TRINH-DUC s'interroge sur le taux d'IST enregistrés.

Willy ROZENBAUM souligne que leur taux est stable dans toutes les études. Il n'est pas noté de modifications majeures sur le nombre de partenaires sexuels ni sur le nombre de rapports sexuels ni dans l'usage du préservatif.

Willy ROZENBAUM ajoute que les avis ne sont pas unanimes même de la part des communautés visées vis-à-vis de la PrEP. Ces prises de position peuvent être qualifiées d'idéologiques arguant du fait qu'il existe d'autres moyens de prévention. Le concept de prévention diversifiée n'est pas unanimement admis et sera plus difficile à porter en termes de communication.

Albert TRINH-DUC demande si la courbe des séroconversions commence à s'infléchir aux Etats-Unis.

Caroline SEMAILLE répond qu'il est trop tôt pour noter des effets. L'incidence est difficile à estimer, la France est d'ailleurs un des rares pays à le faire. En France, l'enquête Prevagay nVS/ANRS est renouvelée et permettra de donner un niveau de base avant le démarrage de la PrEP.

Albert TRINH-DUC précise que c'est une maladie à déclaration obligatoire. Il devrait donc être possible de connaître les résultats en quasi temps réel.

Caroline SEMAILLE précise que les informations sont connues sur l'année N-1. Les enquêtes de prévalence sont aussi utiles. Grâce à ces informations, on sait que le taux de prévalence chez les jeunes usagers de drogues (moins de 30 ans) est quasi - nul (moins de 1%) contre un taux de 15 % chez les usagers de drogues de plus de 40 ans (enquête Coquelicot InVS/ANRS).

Revenant à la question posée à la commission, Willy ROZENBAUM propose d'ajuster la formulation pour que le traitement puisse être délivré dès 15 ans et 3 mois.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne que le terme « adulte » a été précisé car les essais n'ont porté que sur une population de plus de 18 ans.

Willy ROZENBAUM accepte que les mineurs ne soient pas inclus dans les essais, mais il est un fait que les rapports sexuels à risque peuvent être observés avant 18 ans.

Caroline SEMAILLE indique que ces questions ont été peu traitées par le CSST. Elle propose de commencer par la borne de 18 ans quitte à l'élargir dans un second temps. Par ailleurs, le prescripteur pourra toujours administrer le traitement au cas par cas à des mineurs.

Nathalie MORGENSZTEJN estime que l'accès des adolescents à ce mode de prévention devrait être évoqué de manière séquentielle.

Willy ROZENBAUM souligne que le débat est posé aux Etats-Unis où cette population est attirée par les pratiques transgressives et à risque. La question doit donc être tranchée.

Nathalie MORGENSZTEJN souligne que le plan d'investigation pédiatrique évoque une évolution possible pour une utilisation chez l'adolescent. Si la question de santé publique se pose effectivement, il est proposé une évolution séquentielle. En fonction des résultats des essais menés actuellement chez les adolescents, notamment sur le plan de l'observance, les indications pourront évoluer.

Jean-Benoît CHENIQUE et Christophe DUGUET proposent de parler de « personnes à haut risque » au lieu de mentionner le terme « adultes ».

Albert TRINH-DUC sollicite des précisions sur l'utilisation de Truvada® en pédiatrie.

Nathalie MORGENSZTEJN précise que l'indication au niveau européen ne vise que l'adulte.

Cécile DELVAL ajoute que le besoin médical a été identifié chez l'adolescent et le dossier a donc été examiné par le Comité pédiatrique européen (PEDCO). Il a été signifié que le sujet serait étudié dans le cadre de l'AMM, c'est donc au CHMP de statuer. Sur ce dossier, il est fait une différence entre les moins de 12 ans et les plus de 12 ans. Il est acté qu'il n'existe pas le besoin d'études complémentaires chez les moins de 12 ans.

Avec des propositions bornées en termes d'âge, Christophe DUGUET constate à regret qu'un jeune de 17 ans à haut risque se verrait refuser le traitement PrEP, ce qui apparaît illégitime, alors même que ce jeune aurait ainsi témoigné de sa volonté de protéger sa santé en suivant cette démarche.

Willy ROZENBAUM demande si la commission s'oppose au remplacement du terme « adulte » par le terme « personne » dans l'indication proposée pour la RTU.

Aucun membre de la commission ne s'y oppose.

Willy ROZENBAUM souhaite débattre des moyens d'introduire l'accompagnement communautaire en tirant profit de la nouvelle loi de santé publique (article 23).

Christophe DUGUET souhaite que la commission recommande que les dispositifs puissent évoluer afin que la prescription médicale s'accompagne d'un accompagnement adéquat.

Cécile DELVAL explique que la commission peut attirer l'attention sur la nécessité de mettre en place un accompagnement communautaire selon des modalités qui restent à définir.

Willy ROZENBAUM rappelle que les antirétroviraux font l'objet d'une prescription initiale hospitalière avec une possibilité de renouvellement du traitement par le médecin traitant. Aussi il ne voit pas en quoi il serait exclu que le médecin traitant renouvelle aussi la PrEP.

Cécile DELVAL rétorque que la RTU peut introduire des conditions plus restrictives que les conditions actuelles de Truvada®.

Caroline SEMAILLE ajoute qu'il n'est proposé, en phase pilote, qu'un encadrement hospitalier. Mais le dispositif peut évoluer dans un second temps.

Willy ROZENBAUM s'interroge sur la possibilité d'effectuer un suivi dans des conditions hospitalières.

Willy ROZENBAUM fait remarquer que le dispositif ALD n'est pas contrôlé aujourd'hui.

Cécile DELVAL invite les membres de la commission à se prononcer sur les conditions de prescription et de délivrance les plus optimales pour que la RTU soit opérationnelle.

Jean-Benoît CHENIQUE ne pense pas opportun de réserver cette prescription aux médecins hospitaliers, qui ont déjà une activité très importante par ailleurs. Il enjoint donc la commission à préconiser que des formations soient proposées pour que d'autres prescripteurs puissent épauler les équipes hospitalières.

Nathalie MORGENSZTEJN indique que la démarche initiale consiste à réserver la prescription au milieu hospitalier, le temps que le dispositif se mette en place, même si ce n'est pas la modalité la plus adaptée dans un dispositif de prévention.

Cécile DELVAL demande si la mise en place des CeGIDD en janvier 2016 permettrait de répondre à ce questionnement.

Willy ROZENBAUM rappelle qu'il plaide depuis longtemps pour que les CeGIDD entrent dans le dispositif de prévention. Aujourd'hui, ces structures ont des missions de soins et de diagnostic des IST mais interviennent très peu dans le champ de la prévention.

Caroline SEMAILLE précise que les CeGIDD seront habilités à délivrer la PEP (prophylaxie post exposition) dès leur ouverture.

Claire GUY s'enquiert du maillage territorial des CeGIDD en France.

Willy ROZENBAUM explique que la fusion des CDAG (centre de dépistage anonyme et gratuit) et des Ciddist (Centre d'information et de dépistage des IST) donnant naissance aux CeGIDD a été votée dans le PLFSS et interviendra le 1^{er} janvier 2016. Cette fusion poursuit comme objectif qu'il n'y ait qu'un seul financeur : la Sécurité Sociale sous la forme d'un FIR (Fonds Investissement Régional). Un appel d'offres a été lancé, les dossiers ont été déposés, les ARS pourront délivrer les accréditations jusqu'au 1^{er} décembre 2015 en vue d'une mise en place en 2016. A cette date, il sera possible de connaître le nombre de CeGIDD sur le territoire. La difficulté est que cette mesure doit être mise en place à moyens constants. Sans doute des CDAG vont disparaître. Par ailleurs, ces structures ont de lourdes missions à assumer : dépistage, prévention, délivrance de la pilule, des traitements d'urgence, prévention des grossesses non désirées, etc. L'esprit de la loi est de faire évoluer ces structures vers des centres de santé sexuelle (prévention, diagnostic, soins) mais tous les centres n'auront pas les moyens d'investir tous ces champs.

Willy ROZENBAUM propose de voter l'indication de la RTU en remplaçant « adulte » par « personne » et « prévention combinée » par « prévention diversifiée », en ajoutant les commentaires formulés sur l'accompagnement communautaire et sur les modes de dispensation (incluant à terme les CeGIDD et les structures ou réseaux de santé sexuelle).

Même si les préoccupations économiques ne sont pas du ressort de la commission initiale, Willy ROZENBAUM note que, si la prévention est prise en charge par la collectivité, ce sera par définition au détriment d'autres préventions. A titre d'exemple, il indique que les traitements pour l'arrêt du tabac ne sont pas financés par la collectivité. En ce qui concerne la PrEP, la question devra être posée si l'on souhaite un impact, car cela concerne des populations très vulnérables qui ne pourront pas avoir accès à cette prévention si elle est payante.

Pierre-Yves HATRON suppose qu'il est possible de réaliser un calcul médico-économique. En effet, éviter des séroconversions permet d'éviter des prises en charge très longues et très coûteuses.

Willy ROZENBAUM le concède. Cependant, d'autres dispositifs de prévention, comme les substituts nicotiques, apportent aussi des résultats en termes de santé publique.

La commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé après avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à l'élaboration d'une Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de la spécialité Truvada® (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) dans la prophylaxie pré-exposition du VIH chez les personnes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée. Cette RTU sera accompagnée d'un protocole de suivi.

La commission recommande en complément de cette RTU la mise en place d'un accompagnement communautaire.

De même, la Commission recommande d'étudier les évolutions réglementaires et organisationnelles nécessaires pour impliquer à terme les CEGIDD (centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles) voire des réseaux ou des centres de santé sexuelle existants.

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Claire GUY, Pierre-Yves HATRON, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

Christophe DUGUET s'enquiert du délai de mise en place de la RTU.

Caroline SEMAILLE indique qu'il existe une procédure contradictoire d'un mois avec le laboratoire.

Cécile DELVAL ajoute que cette période peut être allongée ou raccourcie.

Willy ROZENBAUM rappelle que la Commission rend un avis mais que c'est le directeur général de l'ANSM qui prend *in fine* la décision de la RTU.

Stéphane TELLEZ fait observer que la réussite du traitement repose beaucoup sur l'accompagnement. Il faudra aussi qu'il puisse se mettre en place rapidement pour que la prévention soit efficace.

Nicolas ALBIN souhaite savoir comment le Collège se positionne quant à la RTU. Doit-il se prononcer uniquement sur la prise en charge ?

Cécile DELVAL précise qu'il faut d'abord recueillir l'avis de la commission de la transparence, puis l'avis du collège de la HAS qui le soumettra à la ministre.

Annie LORENCE ajoute qu'un avis est aussi rendu par l'UNCAM à la ministre.

Willy ROZENBAUM remercie les participants.

4.2. Berinert®

Isabelle SAINTE-MARIE précise que le dossier devait être présenté avec un autre produit, Firazyr® (icatibant), en attente de RTU pour la même indication.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'il a été choisi de déprogrammer le dossier de la spécialité Firazyr® (icatibant). Les dossiers ont été analysés conjointement mais l'ANSM a été informée récemment par le laboratoire Shire que l'étude en cours menée aux Etats-Unis dans l'indication de la RTU présente des résultats négatifs d'après les informations disponibles. Ce dossier a donc été retiré dans l'attente de disposer du rapport de l'étude clinique américaine.

Un évaluateur de l'ANSM indique que le CREAK (Centre national de référence des angio-œdèmes à kinines) a informé que Berinert®, inhibiteur de C1 estérase humaine, pouvait justifier l'instruction d'une RTU dans l'indication « Traitement des angio-œdèmes secondaires aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ». Actuellement aucune spécialité ne dispose de cette indication.

Berinert® est un produit des laboratoires CSL Behring. C'est un inhibiteur de la C1 estérase qui est une protéine sérique dont le rôle est la régulation de la voie classique du complément. Il possède un rôle régulateur dans le système des kinines. C'est un médicament dérivé du sang. Il se présente sous la forme d'une poudre ou d'un solvant pour solution injectable par perfusion. Son dosage est de 500 UI. Il dispose d'une AMM française octroyée dans le cadre d'une procédure décentralisée depuis 2009 dans l'indication du traitement des poussées aiguës d'angio-œdèmes héréditaires chez l'adulte et l'enfant à la posologie de 20 UI/kg de poids corporel par administration intraveineuse une fois le produit reconstitué. Une extension d'indication a été octroyée en 2014 pour la prévention à court terme des poussées d'angio-œdèmes héréditaires avant une intervention.

La demande de RTU concerne l'indication « Traitement des angio-œdèmes bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ». Le CREAK a émis des recommandations incluant Berinert®. Plusieurs publications portent sur ce produit. Une étude de phase III menée par les laboratoires CSL est en cours dans l'indication demandée.

Les angio-œdèmes bradykiniques sont d'origine héréditaire ou acquis. Les angio-œdèmes se présentent comme des œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux limités, ils sont non prurigineux ni inflammatoires, ils sont récidivants. Ils atteignent souvent les voies aériennes supérieures. Ils mettent en jeu le pronostic vital dans 25 % des cas. Leur apparition est brutale. Ces angio-œdèmes ne répondent pas aux antihistaminiques ni à l'adrénaline. Il s'agit d'une maladie orpheline, il y a 43 centres de référence en France

L'une des enzymes de la dégradation de la bradykinine est l'enzyme de conversion. La prévalence des angio-œdèmes bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est estimée à 0,8 % des patients sous IEC, soit environ 6 000 patients en France. Le délai d'apparition est assez variable : il peut apparaître de plusieurs mois à plusieurs années après l'introduction du traitement (moyenne du délai d'apparition : 3 mois). L'effet est non dose dépendant.

En 2013, le CREAK a émis des recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des angio-œdèmes induits par les IEC. Le diagnostic est essentiellement clinique. La stratégie à utiliser en première intention est de bloquer le récepteur B2 de la bradykinine par l'icatibant. En cas de contre-indication ou d'indisponibilité de l'icatibant, le traitement substitutif par C1 inhibiteur semble également efficace. Le traitement par IEC doit être interrompu et le patient orienté vers un centre de référence.

L'évaluateur de l'ANSM expose ensuite le rationnel de la demande déposée pour Berinert®. Le centre national de référence du CREAK du CHU de Grenoble a mené une étude rétrospective observationnelle sur quatre ans, incluant 11 patients traités par Berinert® pour la prise en charge d'un angio-œdème lié aux IEC. Chaque cas a été étudié à la posologie de 20 UI/kg. L'âge moyen des patients pris en charge était de 62 ans. 6 d'entre eux avaient été traités par un IEC, 4 par un ARA II et 1 sous l'association IEC et ARA II. En moyenne, l'amélioration a été constatée, après perfusion de 20 UI/kg, après 97,5 minutes (pour un intervalle de temps

compris entre 30 minutes et 5 heures). Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Le taux d'efficacité ressort à 90,9 %. Un seul patient n'a pas vu ses symptômes améliorés après la prise de Berinert®. Ces résultats intermédiaires de l'observatoire ont été présentés, en 2014, lors du congrès de *l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*.

Une autre étude a été menée par une équipe allemande et a conduit à comparer l'efficacité du facteur C1 estérase inhibiteur en prospectif sur une cohorte historique de patients traités par antihistaminiques et corticoïdes. 10 patients présentant un angio-œdème lié aux IEC ont reçu 1 000 UI de C1 estérase inhibiteur comparés à 47 patients qui ont reçu soit un antihistaminique soit des corticoïdes. Le temps de résolution des symptômes a été 10,1 heures dans le groupe C1 inhibiteur contre 33,1 heures pour le groupe contrôle. Il n'a pas été observé de trachéotomie ni d'intubation dans le groupe C1 inhibiteur contre 5 cas dans le groupe contrôle. Cette étude conclut que le C1 inhibiteur contribue à une résolution rapide des symptômes. Le biais de l'étude réside dans la faible population observée et dans le fait de comparer des résultats entre une population prospective et une population rétrospective. Il avait été admis qu'une étude comparative, randomisée en double aveugle serait nécessaire pour confirmer l'hypothèse. En outre, le C1 inhibiteur estérase utilisée par l'équipe allemande n'est pas exclusivement Berinert®.

Pierre-Yves HATRON quitte la réunion à 15h55.

Deux études de cas sont aussi à citer : le cas clinique rapporté par un SAMU en France pour un homme de 73 ans pris en charge avec 1 000 UI de Berinert® pour un angio-œdème lié aux IEC et une résolution des symptômes en 20 minutes ; le cas clinique rapporté par une équipe belge pour une femme de 77 ans traitée à la posologie de 20 UI/kg et dont la résolution des symptômes a été rapide.

Une étude de phase III des laboratoires CSL est en cours. C'est une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique. Elle a pour objectif de montrer que Berinert® diminue le temps pour atteindre la complète résolution des symptômes par rapport au placebo. Les résultats de cette étude initiée en 2013 sont attendus en 2017. L'étude devrait porter sur une cohorte de 52 patients adultes.

Les données actuelles de la littérature sont limitées. L'efficacité est présumée dans l'indication revendiquée de la RTU. Le produit bénéficie d'une bonne tolérance : Berinert® a été à l'origine de rares cas de thrombose lorsque le produit a été utilisé à de très fortes doses pour des syndromes de fuites capillaires. Il a aussi été noté des réactions d'hypersensibilité.

Une récente revue de la littérature faite par une équipe américaine a fait le point, en septembre 2015, sur l'ensemble des thérapeutiques utilisées hors AMM dans cette pathologie. Elle suggère que l'utilisation d'un C1 inhibiteur est une option thérapeutique intéressante bien que son rôle pharmacologique soit discutable, car les patients ont un taux de C1 inhibiteur normal, les données sont limitées à deux séries de cas et deux case report et le C1 estérase inhibiteur améliore les symptômes chez 22 sur 23 patients (96 %). Il n'est pas donné d'explication pour la patiente de la cohorte française pour laquelle le produit est inefficace. Il conclut en disant que Berinert® est une alternative au traitement standard ou au plasma frais congelé étant donné que le produit est souvent disponible dans les départements d'urgences pour le traitement des angio-œdèmes héréditaires.

Berinert® cible les patients adultes se présentant dans un service d'urgence pour un œdème localisé au niveau du visage, de la langue, du cou ou de l'abdomen. Il doit être diagnostiqué un angio-œdème d'origine bradykinique présumé sans exposition à un allergène, sans atteinte systémique évocatrice d'anaphylaxie, sans urticaire ou prurit et sans réponse au traitement par antihistaminiques, corticoïdes et adrénaline. Il faut avoir connaissance d'un traitement en cours d'un IEC ou d'un antécédent de prise dans les six mois précédents. Il faut identifier des symptômes jugés préoccupants pour la santé du patient selon la définition donnée par le CREAK (à savoir un angio-œdème localisé au-dessus des épaules et/ou une localisation abdominale avec une douleur d'intensité supérieure à 5).

La posologie est strictement identique à celle actuellement approuvée en France dans le cadre du traitement des angio-œdèmes héréditaires, à savoir une injection unique de 20 UI/kg en perfusion intraveineuse. La prescription est hospitalière.

Il est proposé un protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU. Deux documents seraient à remplir : une fiche d'initiation de traitement à compléter par les services d'urgences et une fiche de recueil des données collectées remplie par le CREAK.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que le Groupe de travail Cardiologie du 10 septembre 2015 a émis un avis favorable à la demande de RTU pour l'indication revendiquée. Le GT a précisé que les données d'efficacité et de sécurité actuellement disponibles laissent supposer une balance bénéfique/risque favorable dans l'indication demandée. Il indique qu'une nouvelle estimation sera possible sur la base des résultats de la phase III en cours.

L'avis de la Commission est sollicité sur la mise en place d'une RTU pour la spécialité Berinert® dans l'indication « Traitement des angio-œdèmes bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzymes de conversion ». Les conditions de prescription et de délivrance proposées sont une prescription hospitalière et la mise en place d'un protocole de suivi thérapeutique.

Willy ROZENBAUM ouvre le débat.

Albert TRINH-DUC fait observer que ces cas sont très peu fréquents. Les urgences accueillent surtout des terrains d'anaphylaxie. En pratique, l'évolution naturelle est plutôt favorable. Par ailleurs, alors que des réserves sont aujourd'hui émises sur Icatibant, un doute existe aussi désormais sur Berinert®.

Willy ROZENBAUM, concernant le nombre de patients potentiels, a cru comprendre, en écoutant l'exposé, que le produit pourrait cibler plusieurs milliers de personnes par an.

L'évaluateur de l'ANSM signale que leur nombre est estimé à 0,7 % des patients traités par IEC, soit environ 5 000 patients en France par an. Le risque de cas graves est estimé entre 20 % à 25 %.

Albert TRINH-DUC fait observer qu'aucun cas grave n'a été traité dans les cas rapportés. Alors qu'il existe désormais un doute sur l'Icatibant, il estime être moins certain des conclusions à tirer que lorsqu'il s'est exprimé sur le dossier dans le cadre du GT.

L'évaluateur de l'ANSM précise que, dans l'étude allemande comparant une cohorte prospective à une cohorte historique, aucun patient n'a eu besoin d'une intubation après l'administration de Berinert®.

Albert TRINH-DUC continue de penser que le doute s'est installé depuis que l'étude menée sur Icatibant semble démontrer que l'efficacité n'est pas démontrée.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les résultats définitifs de l'étude en cours aux Etats-Unis sur Icatibant ne seront pas disponibles avant mi-décembre. Il est ainsi difficile de se positionner avant d'avoir ces résultats. Etant donné qu'il s'agit d'une étude portant sur 24 patients menée dans deux centres en Allemagne, l'EMA a demandé une inspection pour s'assurer de la robustesse des données.

Claire GUY constate que l'étude menée par le CHU de Grenoble inclut des patients traités par ARA II. Elle s'étonne donc que la demande de RTU ne vise que les patients sous IEC.

L'évaluateur de l'ANSM précise que la fréquence des angio-œdèmes est moindre sous ARA II.

Claire GUY s'étonne également que ce soit la même équipe qui ait réalisé l'essai et émis les recommandations.

Willy ROZENBAUM demande si l'étude de phase III menée sur Berinert® inclut aussi la France.

L'évaluateur de l'ANSM répond par la négative. L'essai clinique est conduit en Allemagne.

Cécile DELVAL souligne que la commission peut signifier le besoin d'ouvrir un centre investigateur en France pour couvrir un besoin médical. Par ailleurs, revenant sur l'intervention de Monsieur TRINH-DUC, elle signale que la Commission peut revenir sur l'avis du GT cardiologie si elle le juge nécessaire.

Lofti BOUDALI ajoute que le dossier sera, dans tous les cas, revu à la lumière des résultats de l'étude en cours. Cependant, pour le moment, le CREAK continue de recommander le produit.

Willy ROZENBAUM estime préférable d'acter une RTU plutôt que de s'appuyer sur les recommandations d'un groupe d'experts.

Cécile DELVAL précise qu'il serait souhaitable que les données d'utilisation hors AMM puissent être quantifiées.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que le CREAK propose un numéro d'urgence et un service d'aide au diagnostic et à la prise en charge de ce type d'angio-œdèmes.

Albert TRINH-DUC estime utile de contacter le CREAK pour connaître le nombre de sollicitations de la *hotline*. Par ailleurs, l'acide tranexamique est aussi positionné alors que le CREAK ne l'aborde pas.

Willy ROZENBAUM constate que le dossier présente un niveau de preuves plutôt faible. Il s'interroge sur le rôle des RTU qui n'ont pas vocation à confirmer les recommandations d'un groupe d'experts.

Cécile DELVAL confirme en effet que telle n'est pas la vocation des RTU.

Christophe DUGUET souligne cependant que l'octroi d'une RTU, qui reste un dispositif temporaire, permettrait de collecter des données pour valider ou invalider une pratique.

Cécile DELVAL souligne que les données peuvent être acquises en menant un essai clinique. La RTU ne doit pas se suppléer aux essais cliniques.

Christophe DUGUET constate toutefois que la France n'est pas incluse dans l'essai clinique en cours.

Cécile DELVAL précise que l'Agence ne souhaite pas qu'une RTU soit accordée en France à chaque fois qu'un essai clinique n'est pas conduit en France. Adopter cette stratégie reviendrait à distordre le principe même de la RTU.

Claire GUY demande s'il est possible de reporter le dossier dans l'attente de la réévaluation de l'essai clinique et d'un nouvel avis du GT. Elle note par ailleurs que le CREAK recommande l'utilisation de Firazyr® en première intention et non le Berinert®.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le CREAK est aujourd'hui moins ferme sur le positionnement de Firazyr® par rapport au Berinert®. Leur proposition est d'administrer le produit usuellement utilisé par l'hôpital local concerné.

Nicolas ALBIN souhaite savoir si la présentation du dossier ce jour signifie que l'avis de l'ANSM y est plutôt favorable.

Cécile DELVAL souligne que la question s'est posée en interne de déprogrammer le passage du dossier, mais il a été acté que l'absence de données positives ne signifiait pas l'absence d'efficacité. L'objet était de soumettre le dossier à la commission dans l'état actuel des connaissances. Une option serait de continuer à lier les deux dossiers, si la commission en décide ainsi.

Compte tenu des difficultés de diagnostic et d'évaluation, Willy ROZENBAUM propose de reconsidérer le sujet lorsque les données disponibles seront plus conséquentes. Il propose par conséquent de surseoir la décision.

Stéphane TELLEZ demande si le problème posé tient à l'efficacité ou à la sécurité.

L'évaluateur de l'ANSM signale que le laboratoire indique qu'il n'existe pas de différences significatives en termes d'efficacité entre l'icatibant et le placebo. Cependant, il n'existe pas d'informations sur les résultats chiffrés des temps de réaction et de résolution des angio-œdèmes.

Cécile DELVAL rappelle par ailleurs que la commission initiale est sollicitée sur Berinert® et non sur Firazyr® (icatibant).

Lofti BOUDALI propose de revenir devant la commission après analyse des résultats de l'étude sur Firazyr®, un nouvel avis du GT Cardiologie et le retour du CREAK sur son positionnement.

Willy ROZENBAUM demande quand seront disponibles les résultats l'étude de phase III de Berinert®.

Isabelle SAINTE-MARIE précise que les résultats peuvent être attendus mi-2017.

Sans même lier les deux dossiers, Willy ROZENBAUM ne voit pas comment le CREAK pourrait ne pas reconsidérer ses recommandations au vu des résultats de l'étude en cours sur le Firazyr®.

L'évaluateur de l'ANSM pense que leurs recommandations ne seront pas revues avant mi-2016.

Albert TRINH-DUC demande s'il existe des recommandations internationales sur le sujet.

Lofti BOUDALI répond par la négative. En revanche, des avis d'experts rappellent régulièrement l'usage hors AMM de ces produits.

Dans l'hypothèse d'un report du dossier, Claire GUY suggère d'étudier la possibilité d'élargir l'indication aux patients sous ARA II.

Un évaluateur de l'ANSM estime qu'il serait utile de connaître les intentions du laboratoire à déposer une extension de leur essai clinique avec un centre investigateur en France.

Willy ROZENBAUM demande s'il peut être présagé une perte de chance pour les patients si une RTU n'est pas délivrée.

Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC pense que des décès sont imputables aux IEC.

Albert TRINH-DUC ne dit pas le contraire mais rien ne prouve aujourd'hui qu'il soit possible de sauver des vies avec Berinert®. Les résultats récents de l'étude sur Firazyr® sème le doute.

Willy ROZENBAUM souligne que la commission peut refuser la RTU ou suspendre sa décision à l'obtention d'autres données.

Personne n'est favorable au rejet définitif de la RTU de Berinert.

Dans l'attente de données complémentaires et d'un éclairage du CREAK (Centre de référence national des angio-œdèmes), la Commission, après en avoir délibéré, est favorable à l'unanimité à surseoir à statuer sur la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la spécialité BERINERT® 500UI (inhibiteur de la C1 estérase humaine), poudre et solvant pour solution injectable/perfusion, dans l'indication « traitement des angio-œdèmes bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ».

Pour : Nicolas ALBIN, Gwenaëlle ALLAIN-VEYRAC, Jean-Benoît CHENIQUE, Christophe DUGUET, Claire GUY, Willy ROZENBAUM, Martine TEBACHER-ALT, Stéphane TELLEZ, Albert TRINH-DUC

5. Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc)

5.1. Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)

Un évaluateur de l'ANSM signale que l'ANSM a délivré une ATU de cohorte au médicament lumacaftor/ivacaftor dans l'indication du traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. La posologie est de deux comprimés, 2 fois par jour (comprimés dosés à 200 mg / 125 mg).

En septembre 2015, le CHMP a donné un avis favorable pour cette demande d'AMM centralisée (Orkambi®), et l'association *Vaincre la mucoviscidose* demande que ce produit soit disponible rapidement. Ce médicament représente en effet un nouvel espoir dans la mesure où ce médicament cible spécifiquement les anomalies des transports ioniques liées au dysfonctionnement des canaux CFTR.

L'ivacaftor (Kalydeco®) dispose déjà d'une AMM centralisée dans l'indication de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose et présentant la mutation G551D (environ 3% des patients atteints de mucoviscidose) et quelques autres mutations plus rares, mais il s'est révélé non efficace en monothérapie en présence de la mutation F508del.

La mutation F508del est la mutation prédominante chez les patients atteints de mucoviscidose.

L'ivacaftor a pour effet d'augmenter la probabilité d'ouverture des canaux CFTR à la surface de la cellule et d'améliorer la régulation des échanges ioniques. Le lumacaftor est un correcteur du canal CFTR qui améliore la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine CFTR mutée F508del jusqu'à la surface cellulaire.

Deux essais cliniques ont été menés au cours desquels un total de 737 patients homozygotes F508del ont été traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. Il est noté une amélioration du VEMS en moyenne de 2,6 % et 4 % sur 24 semaines, ce qui reste assez faible. Une autre étude conclut à l'absence d'efficacité de cette association chez les hétérozygotes F508del.

Les données de tolérance montrent des effets similaires à ceux déjà connus avec ivacaftor (diarrhées, nausées, essoufflements, dyspnées, etc.). Globalement, la tolérance apparaît bonne avec une surveillance hépatique. En revanche, les interactions de l'ivacaftor qui est un inducteur puissant de CYP3A, sont nombreuses et précisées dans le PUT, notamment avec les contraceptifs hormonaux. D'après les données fournies par l'association *Vaincre la mucoviscidose*, le traitement concernerait 1 835 patients. D'autres études sont en cours avec l'association lumacaftor/ivacaftor chez les enfants âgés de 6 à 11 ans homozygote F508del et chez les patients présentant une atteinte pulmonaire avancée. Un autre correcteur (VX661) développé par le même laboratoire Vertex est en cours de phase III chez les homozygotes F508del, et pourrait, a priori, avoir peut-être plus d'efficacité que le lumacaftor.

Willy ROZENBAUM sollicite des précisions sur l'état d'avancement du dossier d'enregistrement européen.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le CHMP a rendu un avis favorable en septembre 2015. Une fois que tous les pays auront validé les traductions, le dossier est transmis par l'EMA à la Commission européenne qui signera la décision d'AMM.

Un évaluateur de l'ANSM précise que l'AMM pourrait être notifiée par la Commission européenne fin novembre. Le laboratoire prépare le conditionnement afin que l'ATU de cohorte puisse démarrer dans les meilleurs délais.

5.2. Palbociclib

Vincent GAZIN revient vers la commission suite à la décision de surseoir l'ATUc faute d'avoir pu apporter des précisions sur la survenue de décès entre les bras de l'étude. L'indication qui était demandée pour le palbociclib est l'utilisation en association à une hormonothérapie pour le traitement du cancer du sein localement avancé et/ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs. L'association concerne soit le létrozole pour un traitement initial hormonal chez la femme ménopausée, soit le fulvestrant chez la femme ayant reçu un traitement préalable.

Dans l'une des études, pendant le traitement et pendant la phase de suivi, quatre décès ont été observés dans le bras palbociclib et fulvestrant contre 2 décès dans le bras fulvestrant. Dans la phase de suivi, 15 décès ont été enregistrés dans l'association et 7 dans le bras fulvestrant. Du fait de la randomisation 2 pour 1, les effectifs étaient différents dans les deux bras. Au vu des effectifs, en revanche, les pourcentages sont similaires, soit 1,2 % pendant la phase de traitement et 4 % pendant la phase de suivi.

L'ANSM n'a pas encore notifié l'ATUc mais a décidé de refuser l'indication de l'association (avec létrozole) en première ligne, estimant que l'efficacité est limitée et parce qu'il existe des alternatives thérapeutiques. Il est proposé d'autoriser l'indication après échec de traitement en association avec fulvestrant avec plusieurs restrictions : patients ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours, en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées, patients ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique. Il est aussi proposé de permettre un traitement antérieur avec l'évérolimus et des anti-aromatases, sauf en cas d'intolérance. L'indication correspond à la population de l'étude.

Un PUT a été mis en place. La seule contre-indication du traitement est l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Des examens devront être réalisés avant le début du traitement : un bilan biologique sanguin et un électrocardiogramme. Pendant le traitement, il faudra réaliser un bilan biologique sanguin tous les mois ainsi qu'une numération de la formule sanguine (à une fréquence plus réduite pendant les deux premiers cycles, tous les 15 jours) et un électrocardiogramme (si l'examen est cliniquement indiqué). Il est recommandé d'interrompre le traitement, de réduire la posologie ou de différer le début des cycles de traitement chez les patients développant une neutropénie de grades 3 ou 4.

Dans la mesure où Palbociclib présente des propriétés myélo-suppressives, il peut prédisposer les patients à des infections. Les patients doivent être surveillés quant aux signes et symptômes d'infection et recevoir un traitement médical approprié. Les médecins doivent indiquer aux patients que tout épisode de fièvre doit leur être immédiatement signalé

Albert TRINH-DUC s'enquiert du nombre de patients attendu dans l'ATUc.

Vincent GAZIN ne peut pas le préciser en séance.

Un évaluateur de l'ANSM signale que 31 patientes sont traitées aujourd'hui dans le cadre des ATU nominatives.

Nicolas ALBIN indique que c'est une indication assez fréquente de RCP pour les patients qui ne peuvent pas avoir de chimiothérapie.

Martine TEBACHER-ALT quitte la réunion à 17h05.

Vincent GAZIN ajoute que la PFS est de 9,5 mois pour l'association et de 4,6 mois pour le fulvestrant seul.

En l'absence d'autres questions, le Président clôt la séance à 17 heures 10.

Les prochaines réunions se tiendront le 26 novembre 2015 et le 21 janvier 2016.

Le président de la Commission
d'évaluation initiale du rapport entre
les bénéfices et les risques des
produits de santé.

Willy ROZENBAUM