

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
TRUVADA 200 mg / 300 mg, comprimé pelliculé
Résumé du rapport final
Données cumulatives du 04 janvier 2016 au 28 février 2017

INTRODUCTION

Dans le cadre de la RTU, TRUVADA® était indiqué dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée.

La prescription de TRUVADA® dans le cadre de la RTU initialement réservée aux médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de l'infection au VIH a été élargie le 10 juin 2016 aux médecins des Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic (CeGIDD), expérimentés dans la prise en charge du VIH.

En date du 18 août 2016, une extension d'indication pour TRUVADA® a été accordée par la Commission Européenne dans l'indication suivante :

«TRUVADA®, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination. » et selon un schéma posologique en continu (1 comprimé / jour).

En accord avec l'ANSM, la RTU a pris fin en date du 28 février 2017.

DONNÉES COLLECTÉES

Au 28 février 2017, 3403 sujets ont au total été enregistrés par 392 médecins via le portail internet dédié à ce programme. 2772 fiches d'initiation comportaient une date d'initiation de traitement. Aucun suivi prévu au protocole ne permet de déterminer si les sujets pour lesquels les fiches d'initiation ne comportaient pas de date de mise sous traitement ont effectivement utilisé TRUVADA® en PrEP. Sur ces 392 médecins, 90 étaient des prescripteurs travaillant au sein d'un CeGIDD (40 exerçant dans un CeGIDD hospitalier et 50 en dehors de l'hôpital).

La majorité des sujets a été enregistrée dans la région Ile-de-France (56,1%) particulièrement dans deux hôpitaux parisiens, l'hôpital Saint-Louis (17 %) et l'hôpital Tenon (10 %), puis en Auvergne Rhône-Alpes (11,2%) et en région PACA (10,6%).

L'analyse des données disponibles pour 2772 sujets a montré que :

- La population était principalement masculine (98,1 %) avec une moyenne d'âge de 37,2 ans (2/3 avaient entre 30 et 50 ans). Il y avait également 11 personnes transgenres (10 M→F, 1 F→M) et 19 femmes.
- Tous les sujets sauf 3 ont eu une sérologie VIH négative à l'initiation de la PrEP conformément au protocole de la RTU.
- Pour 99,8 % d'entre eux, les médecins ont confirmé qu'il n'y avait pas à l'interrogatoire de suspicion d'exposition récente au VIH (< 1mois). A noter la survenue d'une contamination VIH par voie sexuelle 3 semaines avant l'initiation du TRUVADA® dans la PrEP chez un sujet ayant une sérologie VIH négative lors de l'initiation (cas de séroconversion VIH rapporté dans la période du 1^{er} avril au 30 juin 2016 voir rapport trimestriel n°2).
- Le risque d'acquisition d'une infection par le VIH le plus souvent déclaré était d'avoir eu des rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois (83,6 %). Les autres facteurs de risque déclarés d'acquisition du VIH par voie sexuelle sont une IST dans

les 12 derniers mois (37 %), le recours à une prophylaxie post-exposition à plusieurs reprises au cours de la dernière année (10,9 %) et/ou l'usage de substances psychoactives (23,7%) (cocaïne, GHB, MDMA, méthédronne, cannabis) pendant les rapports sexuels.

- 42,5 % des sujets ont utilisé TRUVADA® en PrEP en administration continue et 57 % en administration à la demande avec une tendance à la baisse de ce schéma d'administration lors de la dernière période (du 1^{er} janvier 2017 au 28 février 2017 51% des sujets ont utilisé le schéma à la demande).

DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE

Au cours de la RTU, 6 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 4 séroconversions. Parmi ces 6 cas, on note :

- Un cas de grossesse diagnostiquée à l'inclusion interrompue (IVG médicamenteuse) pour des raisons personnelles.
- Un cas grave associant céphalées, phonophobie, photophobie puis pancréatite aiguë rapporté 5 mois et demi après l'instauration de TRUVADA® en PrEP en administration continue dans un contexte de surdosage en paracétamol. De plus, le patient avait pris de multiples substances psychoactives le week-end précédant la pancréatite (alcool, GHB, 4MEC, cocaïne), ainsi que du sildénafil de façon répétée dans les 3 mois précédents. Ce tableau a conduit à l'arrêt du TRUVADA® et tous les symptômes ont régressé au cours de l'hospitalisation.
- Quatre séroconversions ont été rapportées après l'initiation du TRUVADA® en PrEP :
 - Pour le premier cas, une ré-analyse du prélèvement sanguin effectué à l'inclusion a révélé que la séroconversion est survenue avant l'initiation du traitement puisque la charge virale était de 800 000 copies/mL sur l'analyse du prélèvement réalisée avant la mise sous PrEP par TRUVADA®. Il s'agit donc d'une initiation de TRUVADA® dans la cadre d'une primo-infection non diagnostiquée. Il ne s'agit donc pas d'un échec de la PrEP car la contamination s'est faite 3 semaines avant l'initiation du TRUVADA® en PrEP. Le génotypage du virus n'a pas identifié de mutation de résistance.
 - La seconde séroconversion, rapportée chez un sujet utilisant TRUVADA® en PrEP en administration continue a été diagnostiquée environ un mois après l'inclusion. L'analyse de résistance génotypique a mis en évidence des mutations (M184I, 10I, 15V, 69K, 89I). La contamination a eu lieu probablement 6 à 9 jours après l'initiation du TRUVADA®, au cours de multiples rapports non protégés. L'analyse collégiale du cas impliquant notamment le CNR-VIH avec le virologue et le médecin prescripteur de TRUVADA® a conclu qu'il s'agissait d'une séroconversion liée à l'échec de la PrEP, et vraisemblablement d'une acquisition de mutations de résistance au TRUVADA®, même si l'infection par une souche virale mutée ne peut être totalement exclue.
 - Deux autres cas de séroconversion sont survenus après l'interruption du TRUVADA® en PrEP :
 - Un cas est survenu chez un homme de 43 ans, ayant reçu TRUVADA® en PrEP, en schéma à la demande dans le cadre de l'étude Ipergay pendant deux ans. La contamination a eu lieu environ 3 semaines après la dernière prise de TRUVADA®. Bien que le sujet ait été inclus dans la RTU TRUVADA® et que sa séroconversion ait été rapportée dans le cadre de la RTU, il n'avait pas reçu TRUVADA® dans le cadre de la RTU. Le génotypage du virus n'a pas identifié de mutation de résistance.
 - Un autre cas de séroconversion est survenu chez un homme de 44 ans prenant des substances psychoactives (y compris par voie IV) ayant reçu TRUVADA® en PrEP en schéma continu. TRUVADA® en PrEP a été suspendu en raison d'une élévation des enzymes hépatiques nécessitant un bilan et un suivi. Le sujet ne s'est pas présenté à nouveau en consultation. La

contamination a eu lieu plus de deux mois après la dernière prise de TRUVADA®. Le génotypage du virus n'a pas identifié de mutation de résistance.

Au total, après 14 mois de RTU ayant inclus environ 3 000 sujets, TRUVADA® peut dorénavant être utilisé dans le cadre de son AMM dans la PrEP en administration continue, avec un ensemble de documents spécifiques mis en place dans le cadre du plan de gestion de risque de l'AMM ([disponibles sur le site internet de l'ANSM](#)), notamment une fiche de déclaration de séroconversion VIH pour poursuivre la surveillance.