

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

**TRUVADA (ASSOCIATION FIXE EMTRICITABINE / FUMARATE DE TENOFOVIR DISOPROXIL)
200 / 245 mg, comprimé pelliculé**

**PROTOCOLE DE SUIVI DES PERSONNES TRAITEES PAR TRUVADA
POUR UNE PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION AU VIH**

10 Juin 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ANSM 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex E-mail : rtu@ansm.sante.fr	Laboratoire Gilead Sciences 65 Quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt FRANCE Tel : 0 800 082 193 (appel gratuit) ou 02 47 74 30 83 (numéro non surtaxé) Fax : 01 46 52 53 79 Mail : rtutruvada@euraxipharma.fr Site internet : https://www.rtutruvada.fr
---	--

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CNIL: Commission Nationale Informatique et Libertés

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

EI : Effet indésirable

EIG : Effet indésirable grave

HSH : Homme ayant des relations Sexuelles avec des Hommes

IST : Infections Sexuellement Transmissibles

PEP : Prophylaxie Post-Exposition

PrEP : Prophylaxie Pré-Exposition

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

TasP : Treatment as Prevention (stratégie de mise sous traitement antirétroviral de la personne séropositive pour le VIH dans un objectif de prévention du risque de transmission)

UDVI : Usagers de drogues par voie intraveineuse

1. RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011, modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014, permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) encadrant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou dans des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée de 3 ans, renouvelable.

La RTU a pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son AMM en vue de répondre aux besoins spéciaux d'un patient et dès lors que l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du médicament est présumé favorable dans l'indication considérée. **Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans cette indication.**

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer le sujet de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
- à informer le sujet des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- à porter sur l'ordonnance la mention « prescription sous RTU » ;
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi des sujets conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour **double objectif de confirmer *in fine* le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et d'assurer dans cette attente la sécurité des sujets traités dans ce cadre dérogatoire.**

Protocole de suivi

Le Protocole de Suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament.

Il décrit également les modalités de suivi des sujets prenant TRUVADA en PrEP concernant notamment les séroconversions au VIH, les effets indésirables et les caractéristiques des personnes utilisant la PrEP.

En outre, les documents suivants y sont annexés :

1. Une fiche d'initiation de TRUVADA en PrEP (cf. Annexe I), à remplir à l'initiation et en cas de ré-initiation après arrêt de la PrEP d'au moins 6 mois
2. Une fiche de séroconversion au VIH au cours d'un traitement par TRUVADA dans la PrEP (cf. Annexe II),
3. L'argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de TRUVADA en PrEP dans le cadre de la RTU (cf. Annexe III),
4. Une note d'information destinée à la personne consultant pour une PrEP avec TRUVADA, l'informant du contexte particulier de son traitement (cf. Annexe IV),
5. Une note d'information destinée aux prescripteurs (cf. Annexe V), cette note est un extrait du protocole de suivi,

6. Un rappel des modalités de déclaration obligatoire des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, ainsi que les formulaires de déclaration par les professionnels de santé et par les sujets (cf. Annexe VI).

Ce Protocole de Suivi et la date d'entrée en vigueur de la RTU sont diffusés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – rubrique activités, RTU) ainsi que sur le site Internet <https://www.rtutruvada.fr>.

Exploitation des données :

Les données collectées dans le cadre de la RTU par les prescripteurs seront recueillies et analysées par le laboratoire concerné; des rapports de synthèse seront transmis trimestriellement à l'ANSM. Ces données concerneront notamment :

- les caractéristiques des sujets prenant TRUVADA dans la PrEP ;
- les différents schémas d'administration du médicament prescrits en PrEP ;
- les données relatives aux séroconversions au VIH et aux données de sécurité (données de pharmacovigilance).

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. L'ASSOCIATION FIXE EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE ET SON AMM

TRUVADA est une association fixe de deux inhibiteurs de la transcriptase du VIH, l'emtricitabine (analogue nucléosidique) et le ténofovir disoproxil fumarate (analogue nucléotidique).

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le ténofovir disoproxil fumarate est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine/VIH et sur le virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Dans le cadre de son AMM, cette spécialité est indiquée en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH-1. La dose recommandée de TRUVADA est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale avec un repas ou une collation.

3. MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES SUJETS

La présente RTU vise à encadrer l'utilisation de l'association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil fumarate (TRUVADA) dans une indication autre que celle de l'AMM, via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire GILEAD. **Ce protocole de suivi comprend notamment des fiches d'initiation et de séroconversion à remplir pour chaque sujet par les prescripteurs de TRUVADA.**

Au cours de plusieurs essais cliniques, TRUVADA a montré une efficacité préventive du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle. Ces données sont détaillées en **Annexe III**.

Outre le présent protocole, **il est impératif que le médecin prescrivait du TRUVADA en PrEP dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM en vigueur (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).**

➤ Indication

Dans le cadre de la RTU, TRUVADA est indiqué dans la prophylaxie pré-exposition 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.

Il revient au prescripteur de réaliser une analyse exhaustive du risque d'acquisition du VIH avant la prescription de TRUVADA dans la PrEP. Les éléments de caractérisation du risque devront être colligés dans la fiche d'initiation de TRUVADA en PrEP. Cette fiche d'initiation fournit un guide sur les éléments à prendre en compte afin d'évaluer les situations à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

L'utilisation du TRUVADA dans la PrEP s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle. Cette stratégie comporte une information détaillée sur la transmission du VIH et ses méthodes de prévention, la promotion de l'usage de préservatifs, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles qui peuvent faciliter l'acquisition du VIH, la connaissance de la sérologie VIH du/des partenaire(s) et le recours au « Treatment as Prevention/TasP » chez le partenaire séropositif, le recours à la PEP (Prophylaxie post-Exposition).

TRUVADA n'a aucun effet sur la prévention des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Compte-tenu de l'augmentation des autres IST (infections à gonocoque, à chlamydiae, syphilis) et de l'absence d'efficacité de TRUVADA sur la prévention des IST autre que l'infection à VIH (contrairement aux préservatifs), **il est recommandé avant l'instauration du traitement de dépister une IST et de la traiter le cas échéant.** Pendant le traitement, il est recommandé de poursuivre le dépistage régulier des IST et d'instaurer un traitement si nécessaire. **Il est également impératif de rechercher une infection par le virus de l'hépatite B et de proposer une vaccination aux personnes non immunisées.**

➤ **Schéma d'administration**

Dans la quasi-totalité des essais cliniques à l'exception de l'essai IPERGAY (voir Annexe III) dans la population des Hommes ayant des relations sexuelles avec des Hommes (HSH), l'efficacité préventive du TRUVADA dans la PrEP a été démontrée dans le cadre d'une administration continue selon la même posologie que pour le traitement de l'infection à VIH. Par ailleurs, seul le schéma d'administration quotidien en continu a été autorisé aux Etats-Unis où l'indication de TRUVADA en PrEP existe depuis 2012. **Ce schéma est donc à privilégier.**

- La dose recommandée est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale de façon quotidienne/ en continu.

Chez les Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH), en tenant compte des résultats de l'essai IPERGAY (voir Annexe III), il est également possible d'envisager un schéma non continu dépendant de l'activité sexuelle selon les mêmes modalités que dans l'essai IPERGAY, à savoir :

2 comprimés de TRUVADA dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel (et au plus tard 2 heures avant), puis 1 comprimé de TRUVADA toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel et enfin 1 dernier comprimé de TRUVADA 24 heures plus tard. Ces deux dernières prises après les rapports sexuels sont très importantes pour une protection maximale.

Par exemple : pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé le samedi soir, et le dimanche soir), et un dernier comprimé le lundi soir. Les comprimés sont pris toutes les 24 heures avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu. Les deux dernières prises (dans l'exemple ci-dessus du dimanche et du lundi soirs) sont très importantes pour une protection maximale.

Ce schéma de traitement non continu dépendant de l'activité sexuelle chez les HSH est contre-indiqué en cas d'infection par le VHB.

TRUVADA sera pris de préférence avec un repas ou une collation.

Les essais cliniques ont montré que **l'efficacité du TRUVADA dans la prévention de la transmission du VIH est étroitement corrélée à une bonne observance au traitement.**

➤ **Contre-indications**

L'initiation d'un traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP est **contre-indiquée** en cas de :

- **Séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue**
- **Présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH (voir rubrique « Mises en garde » ci-dessous.)**
- **Le schéma d'administration non continu est contre-indiqué en cas d'infection au VHB.**
- **Clairance à la créatinine < 50 ml/min**
- **Allaitement**
- **Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit**

➤ **Mises en garde**

Infection par le VIH

TRUVADA dans la PrEP est contre-indiqué chez les personnes infectées par le VIH ou en cours de séroconversion ou chez les personnes dont le statut sérologique VIH n'est pas connu, ceci en raison du risque de développement de souches virales du VIH résistantes aux antirétroviraux. En effet des cas de résistances du VIH aux antirétroviraux ont été rapportés chez des sujets qui avaient débuté TRUVADA lors d'une primo-infection VIH non dépistée. De plus, il est important d'être en mesure de détecter une séroconversion en cours de traitement pour adapter au plus vite la prise en charge et ne pas risquer de maintenir une personne sous bithérapie par TRUVADA alors qu'une réplication virale existe. En effet, il y a dans ce cas un risque d'émergence de résistance aux antirétroviraux. Une résistance acquise à TRUVADA compromettrait l'utilisation de cette combinaison dont la place est importante à ce jour dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Ainsi, il faut dire aux personnes consultant pour une PrEP l'importance d'un suivi régulier et l'importance de signaler tout signe ou symptôme évocateur de primo-infection VIH. Enfin, il faut souligner que la séroconversion sous traitement antirétroviral pourrait avoir une présentation différente. Le faible nombre de séroconversions observées dans les essais cliniques est insuffisant pour conclure.

Compte-tenu de ce risque, **le prescripteur doit :**

Avant l'instauration du traitement :

- prescrire une sérologie VIH (ELISA combiné de 4^{ème} génération **uniquement**). La prescription de TRUVADA en PrEP ne pourra être faite qu'après vérification des résultats de la sérologie qui doit être négative.
- rechercher des signes/ symptômes évocateurs de primo-infection VIH et la notion de rapports sexuels à risque au cours du dernier mois. **Dans ces cas, il convient de reporter d'un mois le début de la PrEP** après avoir vérifié la séronégativité au VIH compte-tenu de la fenêtre sérologique qui est habituellement d'une vingtaine de jours, la fenêtre sérologique étant le délai entre la contamination et l'apparition des anticorps.

Pendant le traitement :

- contrôler la sérologie VIH des sujets de façon régulière tous les 3 mois selon une procédure standard reposant sur la réalisation d'un test ELISA combiné de 4^{ème} génération **uniquement**.

En cas de séroconversion VIH au cours du traitement par TRUVADA dans la PrEP, une fiche spécifique de séroconversion devra être remplie (cf. Annexe II). Il conviendra de faire un génotypage de résistance au VIH et revoir la prise en charge du patient.

Par ailleurs, ne pas oublier de faire une déclaration obligatoire d'infection à VIH sur formulaire CERFA.

A noter que si la séroconversion est liée à une mauvaise observance du TRUVADA en rapport avec un problème de tolérance, alors il faudra également faire une déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être dû à un médicament au CRPV dont vous dépendez géographiquement (formulaire CERFA en annexe VI).

Infections sexuellement transmissibles

TRUVADA n'a aucun effet sur la prévention des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Compte-tenu de l'augmentation récente de nouvelles contaminations par le VIH et les autres IST (infections à gonocoque, à chlamydiae, syphilis) et de l'absence d'efficacité de TRUVADA sur la prévention des IST autre que l'infection à VIH (contrairement aux préservatifs), **il est recommandé** :

Avant l'instauration du traitement :

- de dépister une IST et de la traiter le cas échéant.

Pendant le traitement :

- de poursuivre le dépistage régulier des IST et d'instaurer un traitement le cas échéant.

Infection par le VHB

Il existe un risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite à l'arrêt de TRUVADA chez les sujets présentant une hépatite chronique B active (ou infectés par l'hépatite B). Par conséquent, **il est impératif** :

Avant l'instauration du traitement :

- de réaliser un dépistage systématique de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs),
- de recommander la vaccination aux sujets non immunisés.
- d'adresser le sujet à un spécialiste pour avis et prise en charge s'il a une sérologie positive, et une hépatite chronique B active. **Chez ces sujets, le schéma de prise non continu est contre-indiqué,**

Pendant le traitement :

- de contrôler régulièrement le statut sérologique B d'un sujet non immunisé.

Toxicité rénale du ténofovir disoproxil fumarate (ténofovir DF)

Le profil de sécurité d'emploi de TRUVADA est principalement caractérisé par une toxicité rénale associée au ténofovir DF. En effet, des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir DF chez les patients infectés par le VIH. De plus, les études de cohorte dans la population VIH (telles que les cohortes EuroSIDA ou D.A.D) ont identifié le ténofovir DF comme étant un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique.

Il est reconnu que les patients ayant des facteurs de risque rénaux ou recevant de manière concomitante des médicaments néphrotoxiques sont plus à risque de développer une atteinte rénale sous ténofovir et qui peut perdurer après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, la prise d'AINS à fortes doses ou l'association de

plusieurs AINS peut également majorer le risque rénal notamment chez les sujets présentant d'autres facteurs de risque de dysfonction rénale.

Compte-tenu de cette toxicité rénale, **il est recommandé** :

Avant d'initier le traitement:

- D'évaluer la créatininémie et la clairance de la créatinine du sujet :
 - o Si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min ou en cas de signes de tubulopathie, TRUVADA ne doit pas être initié.
 - o Si la clairance de la créatinine est comprise entre 50 et 80 ml/min, la prudence est recommandée ; il convient de s'assurer de l'absence de pathologies sous-jacentes qui pourraient altérer la fonction rénale avant d'initier TRUVADA en PrEP et de renforcer la surveillance de la fonction rénale, le cas échéant.
- De s'assurer que le sujet n'est pas traité par ailleurs par des médicaments néphrotoxiques ou par des AINS (à forte dose ou association de plusieurs AINS).
- D'informer les sujets sur la potentialisation du risque d'altération de la fonction rénale en cas de prise concomitante d'AINS (y compris en automédication)

Pendant le traitement:

- De surveiller la fonction rénale du sujet (créatininémie, clairance de la créatinine, phosphate sérique) après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite.
- De renforcer impérativement la fréquence de la surveillance rénale chez les sujets présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.
- En cas d'anomalie de la créatininémie ou des phosphates sériques, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine et un avis spécialisé en néphrologie est recommandé.

Critères d'arrêt:

- TRUVADA doit être interrompu chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou en cas de signes de tubulopathie
- L'interruption de TRUVADA s'impose en cas de dégradation progressive de la fonction rénale.

Grossesse - Allaitement

Grossesse

Les données suivantes sont à prendre en considération dans le cadre d'une utilisation chez la femme enceinte ou en âge de procréer :

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou toxique pour le fœtus de TRUVADA. En clinique, l'analyse d'un nombre modéré de grossesses exposées à l'emtricitabine et au ténofovir DF (entre 300 et 1000 grossesses) n'a pas montré un risque accru de malformations ni une foetotoxicité pour les enfants exposés. Mais à ce stade, un éventuel effet du TRUVADA sur le rein et l'os fœtal en cas d'exposition prolongée ne peut être exclu.

Le TRUVADA dans la PrEP ne prévient pas la survenue d'une grossesse.

Compte-tenu de ces données, il est recommandé :

Avant d'initier le traitement chez une femme en âge de procréer :

- de rechercher une grossesse en cours,
- d'informer les femmes des données actuellement disponibles sur l'utilisation de TRUVADA au cours de la grossesse,

Pendant le traitement :

- de rechercher la survenue d'une grossesse,
- en cas de survenue d'une grossesse, la poursuite du TRUVADA devra être discutée avec la personne en fonction du rapport bénéfice/risque individuel.

En cas de survenue de grossesse sous traitement, le professionnel de santé devra contacter le CRPV dont il dépend et l'informer de cette grossesse.

Allaitement

Chez les femmes non infectées par le VIH traitées par TRUVADA dans le cadre de la PrEP, TRUVADA est contre-indiqué en cas d'allaitement en raison de données limitées sur la toxicité de cette combinaison chez l'enfant allaité exposé via le lait maternel.

➤ **Effets indésirables**

Les effets indésirables connus avec TRUVADA dans le cadre de l'AMM sont décrits dans le RCP (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>)

Comme précédemment décrit, le profil de sécurité d'emploi du ténofovir DF est principalement caractérisé par une toxicité rénale. En effet, des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir DF chez les patients infectés par le VIH. De plus, les études de cohorte dans la population VIH (telles que les cohortes EuroSIDA ou D.A.D) ont identifié le ténofovir DF comme étant un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique.

Les autres effets indésirables rapportés avec TRUVADA dans les essais cliniques et depuis sa commercialisation dans l'indication du traitement de l'infection à VIH, et qui sont donc potentiellement attendus chez les personnes recevant TRUVADA dans le cadre de la PrEP sont :

- **des troubles gastro-intestinaux** tels que des nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences
- **des troubles généraux** tels que des maux de tête, des vertiges, de la fatigue, des insomnies ou des rêves anormaux
- **des affections cutanées** telles que des éruptions cutanées, un prurit ou une dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation),
- **des réactions allergiques**, avec possibilité d'angioedème ou urticaire
- **des troubles osseux** : diminution de la densité minérale osseuse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) L'ostéomalacie est liée à l'atteinte tubulaire rénale
- **une acidose lactique**, une stéatose hépatique
- **au niveau biologique** : une augmentation de la créatine kinase, une neutropénie, une hypertriglycémie, une augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine ou de l'amylase pancréatique.

Déclaration des effets indésirables

Si le sujet présente un effet indésirable lié au traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP, une déclaration d'effet indésirable devra être réalisée immédiatement au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) **en indiquant que le sujet est sous RTU**. En effet, il est rappelé que tous les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement au CRPV dont ils dépendent, tout effet indésirable dont ils ont connaissance, suspecté d'être dû au médicament.

Les modalités de déclaration des effets indésirables sont disponibles en annexe VI de ce protocole (formulaire CERFA https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do)

➤ Conditions de prescription et de délivrance

La prescription de TRUVADA dans le cadre de cette RTU est réservée aux **médecins hospitaliers et aux médecins exerçant dans les CeGIDD** (Centres Gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles), **expérimentés dans la prise en charge de l'infection au VIH**.

Le traitement par TRUVADA en PrEP sera prescrit pour une durée de 1 mois maximum pour la prescription initiale, puis par période de 3 mois maximum.

L'ordonnance doit porter la mention « Prescription sous RTU ».

Les modalités de dispensation de TRUVADA dans le cadre de cette RTU sont les mêmes que celles de l'AMM, à savoir en pharmacies hospitalières ou en officines de ville.

Modalités de suivi

Compte-tenu de ce qui précède, l'instauration d'un traitement par TRUVADA en PrEP requiert un suivi particulier des sujets traités **visant à s'assurer de son observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement**.

Les consultations de suivi seront effectuées à la fin du 1^{er} mois de traitement puis tous les 3 mois jusqu'à l'arrêt de TRUVADA en PrEP.

Ce suivi permettra :

- de vérifier l'absence de séroconversion au VIH (sérologie VIH),
- de vérifier l'observance au traitement,
- de rechercher des effets indésirables de TRUVADA (interrogatoire, bilan sanguin rénal...) et de faire une déclaration d'effet indésirable au CRPV le cas échéant (voire formulaire CERFA en Annexe VI) y compris en cas de séroconversion VIH (situation qui correspond à une absence d'efficacité du traitement).
- de dépister d'éventuelles IST et co-infections au VHB/VHC
- de déclarer les éventuelles grossesses au CRPV
- et d'informer à nouveau le sujet sur les méthodes de prévention du VIH.

➤ **Récapitulatif des modalités pratiques d'initiation et de suivi**

La fiche d'initiation en **Annexe I** précise l'ensemble des informations à fournir à la personne avant d'instaurer un traitement par TRUVADA en PrEP.

Les examens/ bilans biologiques à effectuer sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Examens biologiques	Avant Initiation de TRUVADA dans la PrEP	Suivi (1 mois après initiation puis ensuite tous les 3 mois minimum)
Créatinémie	X	X*
Clairance créatinine estimée	X	X*
Phosphates sériques	X	X*
Sérologie VIH	X	X
Sérologie VHB	X	**
Sérologie VHC	X	**
Dépistage des IST	X	**
Recherche d'une grossesse	X	X

*Suivi de la fonction rénale après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite. La fréquence de la surveillance rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

**Test à pratiquer une fois par an ou en cas d'indication clinique

4. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES INFORMATIONS RELATIVES AUX SUJETS

La transmission par les prescripteurs des informations relatives aux sujets traités (via les fiches d'initiation, de séroconversion et de déclaration d'effet indésirable) est indispensable afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de TRUVADA en PrEP, et de garantir la sécurité des sujets traités.

Le recueil des informations des fiches d'initiation et de séroconversion sera réalisé en ligne sur <https://www.rtutruvada.fr> par la société de service mandatée par le laboratoire concerné.

Les informations colligées seront analysées par cette société/le laboratoire concerné et feront l'objet de synthèses, tous les 3 mois après le début de la RTU (rapports intermédiaires) et à la fin de la RTU (rapport final). Ces rapports et leur résumé seront transmis à l'ANSM qui diffusera sur son site internet les résumés après validation: www.ansm.sante.fr.

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place pour la RTU de TRUVADA en PrEP il sera assuré par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Besançon.

5. PROTECTION DES DONNEES PERSONNELLES

Les modalités de recueil et de traitement de données à caractère personnel dans le cadre de cette RTU sont conformes aux dispositions de l'AU-041 de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Un numéro d'anonymisation unique sera automatiquement généré pour chaque sujet sur la base de ses initiales et de sa date de naissance. Le laboratoire ne conservera ni les initiales ni le jour de naissance de sujets.

En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, le sujet sera informé de son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette RTU, ce droit pouvant s'exercer à tout moment auprès de son médecin.

Le sujet a également un droit d'opposition au traitement de ses données personnelles ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité du prescripteur et non dans le cadre de cette RTU.

Les informations nominatives relatives aux médecins prescripteurs dans le cadre de la RTU seront déclarées et les médecins sont informés via le présent protocole, de leur droit d'accès, d'opposition et de rectification de ces informations auprès de la Cellule RTU TRUVADA.

ANNEXES

<u>Annexe I</u>	<u>Fiche d'initiation de TRUVADA dans la PrEP</u>
<u>Annexe II</u>	<u>Fiche séroconversion VIH au cours d'un traitement par TRUVADA en PrEP</u>
<u>Annexe III</u>	<u>Argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de TRUVADA en PrEP dans le cadre de la RTU</u>
<u>Annexe IV</u>	<u>Note d'information destinée à la personne consultant pour une PrEP avec TRUVADA dans le cadre de la RTU</u>
<u>Annexe V</u>	<u>Note d'information destinée aux prescripteurs pour une Prophylaxie Pré-exposition au VIH avec TRUVADA dans le cadre de la RTU</u>
<u>Annexe VI</u>	<u>Déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :</u> – Par les professionnels de santé, – Par les sujets

Annexe I

Fiche d'initiation de TRUVADA dans la Prophylaxie Pré-exposition au VIH

FICHE D'INITIATION / RE-INITIATION DE TRUVADA EN PrEP

Fiche à compléter lors de la première initiation de TRUVADA en PrEP ou après un arrêt d'au moins 6 mois de la PrEP (nouvelle initiation)

- ☐ Première initiation
- ☐ Nouvelle initiation après un arrêt d'au moins 6 mois

Médecin prescripteur :

Nom : Adresse e-mail :

Cadre d'exercice :

☐ Hôpital (nom, adresse et service) :
.....

☐ CeGIDD à l'hôpital (nom, adresse) :
.....

☐ CeGIDD hors hôpital (nom, adresse) :
.....

Initiales du sujet *: |_|_|_| - |_| (*NOM – Prénom*) **Date de naissance* :** |_|_|_|_|_|_|
 J J M M A A A A

Sexe: ☐ Masculin ☐ Féminin ☐ Transgenre H vers F ☐ Transgenre F vers H

Lieu de naissance :

☐ France métropolitaine ☐ Guadeloupe, Martinique, Guyane, Saint Martin, Saint-Barthélémy
☐ France d'Outre-Mer autre ☐ Autre pays, préciser :

Nationalité :

☐ française ☐ étrangère, préciser :

Date de consultation : |_|_|_|_|_|_|
 J J M M A A A A

* Ces informations, à l'exception du mois et année de naissance, ne seront pas conservées dans la base, un numéro d'anonymat unique sera généré automatiquement à partir des initiales du sujet, jour, mois et année de naissance.

Avant d'initier le traitement par TRUVADA en PrEP, les informations suivantes qui définissent les situations à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle sont collectées :

Informations générales relatives au sujet																	
☐ Le sujet est âgé de 18 ans ou plus ☐ Le sujet est séronégatif pour le VIH.																	
ELISA combiné de 4 ^{ème} génération : <i>(seul un test ELISA combiné de 4^{ème} génération doit être utilisé pour confirmer le statut sérologique du patient)</i>																	
Date du test : <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> </tr> </table>										J	J	M	M	A	A	A	A
J	J	M	M	A	A	A	A										
☐ Le sujet ne présente pas de signe clinique évoquant une infection aiguë par le VIH																	

En cas de présence de tels signes, la séronégativité doit être reconfirmée avec un nouveau test de dépistage réalisé au moins trois semaines après l'apparition de ces signes.

☐ **Il n'existe pas de suspicion à des expositions récentes (< 1 mois) au VIH**

En cas de suspicion, la séronégativité doit être reconfirmée avec un nouveau test de dépistage après un délai d'au moins trois semaines

☐ **Le sujet est à haut risque d'acquisition d'une infection par le VIH par voie sexuelle.**

Il importe au prescripteur de réaliser une analyse exhaustive du risque d'acquisition du VIH chez le sujet demandant TRUVADA en PrEP. Les critère(s) suivants peuvent aider à identifier les individus à haut risque [merci de cocher la ou les case(s) correspondante(s)]

☐ Homme ayant des rapports avec les hommes ou personnes transgenres ET au moins l'un des critères ci-dessous :	☐ Autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection par le VIH chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas :
☐ Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois, ou ☐ Episodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois (Syphilis, gonococcie, infection à chlamydia, primo-infection hépatite B ou hépatite C), si oui préciser : ☐ Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois ☐ Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédron) lors des rapports sexuels	☐ Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés ☐ Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée : O Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH O Sujet ayant des partenaires sexuels multiples O Sujet usager de drogues injectables ☐ Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement ☐ Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle : Préciser :

Informations sur le statut virologique (VHB, VHC) du sujet
--

Test de recherche du VHB (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc totaux).

☐ Oui

Date du test : |_|_|_|_|_|_|_|

J J M M A A A A

Résultat : Ag HBs : ☐ Positif

☐ Négatif

Ac anti-HBs : ☐ Positif

☐ Négatif

Ac anti-HBc : ☐ Positif

☐ Négatif☐ Non

NB : il est impératif de réaliser un dépistage systématique de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs avant l'instauration du traitement).

Note importante :

Si l'Ag HBs est positif, le schéma de prise non continu est **contre-indiqué** dans ce cas.

Si l'Ag HBs est négatif et les anticorps négatifs (ou à des taux non protecteurs), la vaccination contre le virus de l'hépatite B est fortement recommandée.

Test de recherche du VHC

Détection des anticorps anti-VHC par test EIA de troisième génération

Résultat : ☐ Positif ☐ Négatif ☐ Inconnu

Informations relatives au risque d'altération de la fonction rénale

☐ La clairance de la créatinine du sujet est supérieure ou égale à 50 ml/min

Date du test : / /

J J M M A A A A
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Valeur de la CICr : (préciser la méthode) :

(Si CrCl < 50 ml/min, TRUVADA est contre-indiqué)

☐ Phosphates sériques :

☐ Identification des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale le cas échéant :

☐ Diabète non contrôlé☐ Hypertension artérielle non contrôlée

☐ Prise d'AINS (à forte dose ou association de plusieurs AINS) au long cours ou de manière itérative dans les derniers mois

☐ Prise concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques, préciser :

.....

☐ Autres co-morbidités, préciser.....

.....

Rappel sur la surveillance rénale : Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les sujets avant l'initiation du traitement par TRUVADA et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois mois par la suite chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les sujets présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.

Informations relatives à la grossesse (le cas échéant)	
Grossesse :	☐ Oui ☐ Non
Contre-indications	
☐ Séropositivité ou sérologie VIH inconnue ☐ Présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH-1 ☐ Clairance de la créatinine < 50 ml/min ☐ Le schéma d'administration non continu est contre-indiqué en cas d'infection au VHB. ☐ Allaitement ☐ Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients du produit	

Vérification des informations données au sujet

- ☐ Le sujet a été informé qu'un bilan sanguin récent (< 1 mois) comprenant les tests suivants est nécessaire afin de pouvoir initier le traitement par TRUVADA en PrEP : sérologie VIH avec résultat négatif, sérologie VHB, sérologie VHC, clairance de la créatinine estimée, phosphates sériques, créatininémie.
- ☐ Le sujet a été informé et encouragé dans la réduction des comportements sexuels à risque et a reçu des conseils relatifs aux rapports sexuels sans risques (« safe sex »), y compris l'utilisation systématique et correcte de préservatifs.
- ☐ Le sujet a été informé des risques connus avec TRUVADA dans le cadre de la PrEP. Les effets indésirables potentiels lui ont été expliqués.
- ☐ Le sujet a été informé de l'importance de connaître son statut virologique pour le VHB et de la contre-indication en cas d'infection avec le schéma d'administration non continu de TRUVADA en PrEP. Le cas échéant, une vaccination anti-hépatite B lui a été proposée.
- ☐ Dans le cas d'une prescription d'un schéma d'administration non-continu de TRUVADA en PrEP, le sujet a été informé des données limitées disponibles.
- ☐ Le sujet a été informé de l'importance des consultations de suivi à effectuer, à savoir une première visite de suivi 1 mois après l'initiation du traitement, puis ensuite au moins tous les 3 mois, ainsi que sur les bilans sanguins et des tests de dépistage du VIH pour reconfirmer la séronégativité à effectuer régulièrement pendant la prise de TRUVADA en PrEP.
- ☐ Le sujet a été avisé de respecter strictement le schéma d'administration de TRUVADA, du fait que l'efficacité de TRUVADA pour réduire le risque d'être infecté par le VIH est fortement corrélée à l'observance du traitement et à l'obtention de taux mesurables de principes actifs dans le plasma.
- ☐ Le sujet a été informé d'arrêter la prise de TRUVADA en PrEP en cas de séroconversion au VIH, afin de réduire le risque de développement de souches résistantes de VIH.
- ☐ Le sujet a été informé de l'importance de connaître son statut virologique pour le VIH ainsi que, si possible, celui de son(ses) partenaire(s).
- ☐ Le sujet a été informé de l'importance de tests de dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles pouvant faciliter la transmission du VIH (ex : syphilis et gonococcie).
- ☐ Le sujet a été informé des mises en garde relatives aux traitements par AINS pouvant être pris de façon concomitante (y compris en automédication).
- ☐ Si le sujet est une femme en âge de procréer, elle a été informée, des données actuellement disponibles sur l'utilisation de TRUVADA au cours de la grossesse.
- ☐ Le sujet a été informé de la nature « hors AMM » de la prescription
- ☐ Le sujet a été informé des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie.
- ☐ Le sujet a reçu la note d'information relative à l'utilisation de TRUVADA dans la PrEP et a été informé des modalités de déclaration d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé via le formulaire de signalement-patient.

Si le sujet est considéré comme étant à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, qu'il a reçu l'ensemble des informations indiquées ci-dessus et qu'il ne présente pas de contre-indication, alors un traitement par TRUVADA en PrEP peut être initié.

Initiation du traitement :

|_|_|
J J

|_|_|
M M

|_|_|_|
A A A A

Schéma d'administration :

☐ Quotidien / Continu

☐ Non continu dépendant de l'activité sexuelle (HSH). Préciser :

.....

Annexe II

**Fiche de séroconversion VIH
Au cours d'un traitement par TRUVADA
dans la Prophylaxie Pré-exposition au VIH**

**FICHE SEROCONVERSION VIH AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR TRUVADA DANS LA
PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION au VIH (PrEP)**

Médecin déclarant :	
Nom : Adresse e-mail :	
Cadre d'exercice :	
☐ Hôpital (nom, adresse, service) :	
☐ CeGIDD à l'hôpital (nom, adresse) :	
☐ CeGIDD hors hôpital (nom, adresse) :	
Etes-vous le médecin prescripteur de la PrEP pour ce sujet ? : ☐ Oui ☐ Non	
Initiales du sujet* : _ _ _ - _ (NOM – Prénom)	Date de naissance* : _ _ _ _ J J M M A A A A
Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin ☐ Transgenre H vers F ☐ Transgenre F vers H	
Lieu de naissance : ☐ France métropolitaine ☐ Guadeloupe, Martinique, Guyane, Saint Martin, Saint-Barthélemy ☐ France d'Outre-Mer autre ☐ Autre pays, préciser :	
Nationalité : ☐ française ☐ étrangère, préciser :	
Date de consultation : _ _ _ _ J J M M A A A A	

*Ces informations, à l'exception du mois et année de naissance, ne seront pas conservées dans la base, un numéro d'anonymat unique sera généré automatiquement à partir des initiales du sujet, jour, mois et année de naissance.

Ne pas oublier :

- de faire une déclaration obligatoire d'infection à VIH sur formulaire CERFA
- si la séroconversion est liée à une mauvaise observance du Truvada en rapport avec un problème de tolérance, faire une déclaration d'effets indésirables susceptible d'être dû à un médicament au CRPV dont vous dépendez sur formulaire CERFA si nécessaire (https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do)

TRUVADA	
Date d'initiation du traitement :	_ _ _ _ J J M M A A A A
Schéma d'administration :	☐ Continu / Quotidien ☐ Non continu dépendant de l'activité sexuelle (HSH), préciser :
Date de la dernière visite médicale de suivi avec prescription :	_ _ _ _ _ _ _

	J J M M A A A A																
Date du dernier test de sérologie VIH négatif :	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> </tr> </table>									J	J	M	M	A	A	A	A
J	J	M	M	A	A	A	A										
Date de la dernière prise de TRUVADA :	<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> </tr> </table>									J	J	M	M	A	A	A	A
J	J	M	M	A	A	A	A										
Si prise non continue, nombre de comprimés pris au cours de la dernière semaine / du dernier mois (préciser):																	
Comment le sujet estime son niveau d'observance au TRUVADA selon le schéma d'administration qui lui a été prescrit ?																	
☐ J'ai pris toutes les doses ☐ J'ai pris la plupart des doses ☐ J'ai pris environ la moitié des doses ☐ Je n'ai pris que très peu de doses ☐ Je n'ai pris aucune dose																	
Sérologie VIH actuelle																	
Date du prélèvement de la sérologie positive (test Elisa combiné de 4^{ème} génération uniquement) :																	
<table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> </tr> </table>										J	J	M	M	A	A	A	A
J	J	M	M	A	A	A	A										
Type de virus :																	
☐ VIH-1 ☐ VIH-2 ☐ Non identifié																	
Charge virale : _____ copies/ml																	
Date : <table border="1" style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">J</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">M</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">A</td> </tr> </table>										J	J	M	M	A	A	A	A
J	J	M	M	A	A	A	A										
Coordonnées du laboratoire dans lequel la sérologie positive a été identifiée :																	
Nom / adresse / Tel. :																	
Réalisation du test de génotypage de résistance du VIH-1 (date, résultat):																	
Mutations de résistance :																	
☐ M184V/I ☐ K65R ☐ Autres :																	
Coordonnées du laboratoire dans lequel le génotypage de résistance a été réalisé:																	
Nom / adresse / Tel. : :																	

.....

☐ **Statut clinique au moment du diagnostic d'infection à VIH :**

☐ Primo-infection symptomatique. Préciser les symptômes :.....

☐ Asymptomatique

Circonstances probables d'acquisition de l'infection à VIH

Mode(s) probable(s) d'infection au VIH :

☐ Rapports homosexuels

Préciser s'il s'agit d'un homme ayant aussi des rapports hétérosexuels :

☐ Oui

☐ Non

☐ Inconnu

☐ Rapports hétérosexuels

☐ Usage de drogues injectables

☐ Autre, préciser :

☐ Inconnu

La date de l'infection au VIH peut-elle être estimée :

☐ Oui. Si oui, préciser à quelle date ou période :.....
 Et comment (prise de risque unique...) :

☐ Non

Lieu probable de contamination :

☐ France métropolitaine

☐ Guadeloupe, Martinique, Guyane, Saint Martin, Saint-Barthélemy

☐ France d'Outre-Mer autre

☐ Autre pays

☐ Inconnu

Annexe III

Argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de TRUVADA dans la Prophylaxie Pré-exposition au VIH dans le cadre de la RTU

Afin d'instruire la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de la spécialité Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) dans la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les personnes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, l'ANSM a décidé en 2014 de mettre en place un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) pluridisciplinaire. Ce Comité pluridisciplinaire, présidé par le Professeur Daniel Vittecoq, s'est attaché à discuter le rapport bénéfice/risque de TRUVADA dans les différentes populations à risque d'acquisition sexuelle du VIH et a proposé des axes d'encadrement et de suivi des personnes traitées par TRUVADA dans le cadre de la RTU. L'ensemble des comptes rendus de ces séances sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

Outre ce comité spécialisé, l'ANSM a souhaité prendre en considération les différents acteurs concernés par la problématique de la PrEP en France, à savoir la société civile, l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites (ANRS), les investigateurs de l'essai clinique Ipergay, le Centre National de Référence du VIH, la Société Française de Lutte contre le SIDA et le groupe d'experts coordonné par le Pr Philippe Morlat. Ainsi, l'ensemble de ces acteurs ont été auditionnés au cours du processus de l'instruction, ainsi que des personnalités qualifiées.

Cet argumentaire et les modalités d'encadrement et de suivi proposé s'appuient sur l'ensemble de ce processus d'instruction.

TRUVADA est une association fixe de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, l'emtricitabine (analogue nucléosidique) et le ténofovir disoproxil fumarate (analogue nucléotidique). 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.

TRUVADA a fait l'objet d'études cliniques dans la Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) au VIH. Le rationnel d'études d'antirétroviraux dans la prévention repose notamment sur l'utilisation des antirétroviraux dans la prévention de la transmission verticale du VIH, il s'appuie sur les données issues de modèle animal (Travaux notamment de Garcia Lema (PLoS Med. 2008), démontrant également l'intérêt de l'ajout de l'emtricitabine pour majorer l'effet préventif du ténofovir disoproxil fumarate).

Ces études cliniques sont issues du constat universel de la difficulté du port du préservatif de façon systématique toute une vie sexuelle conduisant à une augmentation des nouvelles contaminations notamment dans la population HSH, avec la nécessité d'une stratégie de prévention diversifiée.

Plusieurs essais ont été réalisés avec TRUVADA dans l'indication PrEP dans différentes populations à risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

- Hommes ayant des relations sexuelles avec des Hommes (HSH) : iPrEX, IPERGAY, PROUD
- Hétérosexuels vivant dans des zones géographiques de fortes prévalence/incidence du VIH au sein (PARTNERS) ou non (TDF2) de couples sérodifférents

Un seul essai a été mené en prévention du risque d'acquisition du VIH par le biais de drogues injectables, il s'agit de l'essai Bangkok Tenofovir Study (BTS) réalisé avec VIREAD.

Ces essais ont tous été menés dans une population adulte. Des essais sont en cours dans la population adolescente, qui correspond à une population cible d'intérêt pour la PrEP selon l'OMS et l'UNICEF.

Il peut être souligné que l'extension d'indication de l'AMM aux Etats-Unis de TRUVADA en PrEP chez les adultes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle a été octroyée par la FDA en juillet 2012 et a principalement reposé sur l'analyse de deux essais cliniques, l'essai iPrEX chez les hommes ayant des

relations sexuelles avec des hommes (HSH) et l'essai PARTNERS chez des personnes hétérosexuelles au sein de couples sérodifférents.

En termes de bénéfice

Depuis les résultats du premier essai clinique ayant démontré un effet préventif du VIH par TRUVADA, l'essai iPrEX publié en 2010 (Grant, NEJM 2010), les données se sont accumulées au cours du temps et ont surtout été consolidées par les résultats attendus des deux essais cliniques menés en Europe, IPERGAY (France, Montréal) et PROUD (UK) dans la population HSH. Les résultats de ces deux essais ont marqué en 2015 une étape majeure dans la démonstration de l'efficacité préventive du VIH par TRUVADA.

A l'exception des deux essais IPERGAY et PROUD, les essais ont été réalisés hors Europe notamment en Afrique sub-saharienne pour les personnes hétérosexuelles dans des contextes épidémiologiques différents de celui de la France.

Dans ces essais le TRUVADA (et VIREAD) ont été utilisés en association d'une stratégie de prévention standard mais dont les modalités peuvent varier selon les ressources des régions géographiques où les essais étaient réalisés (niveau d'implémentation de la « TasP », recours au traitement de Post-Exposition/PEP).

A l'exception du seul essai IPERGAY, les essais ont testé le TRUVADA (ou VIREAD) selon un schéma continu (indépendamment de l'acte à risque) et ceci à la même posologie que dans le traitement de l'infection à VIH (où il est administré avec un troisième composant dans le cadre d'une combinaison antirétrovirale standard).

L'essai IPERGAY dans la population HSH a testé un schéma non continu dépendant de l'activité sexuelle. Le critère de jugement principal de la plupart de ces essais était l'incidence de la séroconversion VIH. Le suivi de la séroconversion était généralement mensuel. Il était bimestriel dans l'étude IPERGAY et trimestriel dans l'étude PROUD.

Les schémas de ces différents essais sont les suivants :

Population HSH

- **iPrEX (Grant et al. NEJM 2010)**

Schéma de l'essai	Etude en double aveugle randomisée comparant l'administration journalière de TRUVADA versus placebo en complément de mesures de réduction du risque d'acquisition du VIH [dépistage, counselling, préservatifs, prise en charge des Infections Sexuellement Transmissibles (IST)]
Sites	Etude multicentrique : 11 sites Pérou (3), Equateur (1) Brésil (3) Thaïlande (1) Afrique du Sud (1) US (2)
Début de l'essai	2007
Critère de jugement principal	Incidence de séroconversion VIH
Hypothèse testée	85 infections VIH attendues ; rejet de l'hypothèse nulle d'une efficacité de moins de 30%
N randomisés	2499 (n=1299 TRUVADA ; n=1248 placebo) Stratification par site

Principaux résultats :

110 personnes ont rapporté une séroconversion, pour 10 d'entre elles la primo-infection n'avait pas été détectée à l'inclusion (8 dans le bras placebo ; 2 dans le bras TRUVADA). Les symptômes de primo-infection avaient été notamment attribués à une infection respiratoire.

On observait donc 100 cas d'infections VIH incidentes :

- 36 dans le bras TRUVADA
- 64 dans le bras placebo

Ceci représentait une réduction relative de l'incidence du VIH de **44% (MITT, excluant les cas de séroconversion à l'inclusion) : 95% IC (15%-63%)** ; différence statistiquement significative par rapport au bras placebo ($p=0.005$), même si l'hypothèse nulle d'une efficacité inférieure à 30% ne pouvait donc être formellement rejetée.

- **Résultats de deux essais européens dans la population HSH : IPERGAY (France, Canada) et PROUD (UK) communiqués en 2015**

IPERGAY	PROUD
« Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les GAY »	« Pre-exposure Option for reducing HIV in the UK: an open label randomization to immediate or Deferred daily TRUVADA for HIV seronegative gay men »
▪ Essai en double aveugle comme iPrEX, TRUVADA + stratégie de prévention standard vs placebo+ stratégie de prévention standard ▪ En réponse aux enjeux d'observance de la PrEP, l'essai IPERGAY explore une autre modalité d'administration du TRUVADA, à savoir un schéma non continu dépendant de l'activité sexuelle. ▪ Implication d'un comité associatif avec une démarche particulière d'accompagnement communautaire.	▪ Essai en ouvert dit pragmatique proche de la « vraie vie », qui comporte une comparaison de TRUVADA + stratégie de prévention standard (bras du recours au TRUVADA immédiat) vs prévention standard (bras du recours au TRUVADA différé d'un an). ▪ Teste le TRUVADA sur le même mode que l'ensemble des essais PrEP orale réalisés jusqu'alors, à savoir une stratégie continue en prise quotidienne selon la même posologie que dans le traitement de l'infection à VIH.

- **IPERGAY (Molina *et al.* présentation à la CROI 2015, publication en cours)**

Schéma de l'essai	Etude en double aveugle comparant l'administration journalière de TRUVADA versus placebo en complément de stratégie standard de réduction du risque d'acquisition du VIH Mode d'administration de TRUVADA/placebo à la demande en fonction de l'activité sexuelle - 2 comprimés avant l'activité sexuelle - 1 comprimé 24 heures après l'activité sexuelle - 48 heures après la première administration
Date de début	Février 2012
Sites	Multicentrique France [Paris (2), Lyon, Nantes, Nice, Tourcoing] et Montréal
Critère de jugement	Incidence de séroconversion au VIH
Hypothèses	Démonstration d'une réduction de 50% de l'incidence du VIH de 3 à 1.5 personnes-années. Nombre d'évènements attendus de 64 avec un suivi de 12 à 36 mois.
N randomisés	414 (1:1) 206 dans le bras TRUVADA 208 dans le bras placebo

- **PROUD (McCormack *et al.* Lancet 2015)**

Schéma de l'essai	Etude en ouvert de comparaison d'un bras TRUVADA immédiat versus un bras différé de 1 an en complément de stratégie standard de réduction du risque d'acquisition du VIH Mode d'administration de TRUVADA : prise quotidienne continue (même posologie que dans le traitement de l'infection à VIH : un comprimé par jour)
Date de début	Novembre 2012
Sites	Multicentrique Royaume-Uni
Critère de jugement	L'incidence de l'infection à VIH à 12 mois (phase comparative) après la randomisation
Hypothèses	Démonstration d'une réduction de 50% de l'incidence du VIH de 2.5 à 1.25 pour 100 personnes-années.
N randomisés	544 (1 :1) 275 dans le bras immédiat 269 dans le bras différé

Principaux résultats

	IPERGAY	PROUD
Séroconversion	16 2 dans le bras TRUVADA 14 dans le bras Placebo	23 3 dans le bras traitement TRUVADA immédiat 20 dans le bras traitement différé
Réduction du risque	0.94 cas pour 100 personnes-années dans le bras TRUVADA Vs 6.6 cas pour 100 personnes-années dans le bras placebo 86% IC95% : 40-99, p=0.002	1.2 cas pour 100 personnes-années dans le bras TRUVADA immédiat Vs 9.0 cas pour 100 personnes-années dans le bras différé 86% IC90% : 64-96, p=0.0001

Population hétérosexuelle au sein (PARTNERS) ou non (TDF2) de couples sérodifférents

- **PARTNERS (Baeten et al. NEJM 2012)**

Schéma de l'essai	Etude en double aveugle randomisée comparant l'administration journalière de VIREAD (TDF) ou TRUVADA (TDF-FTC) ou Placebo en complément de mesures de réduction du risque d'acquisition du VIH
Sites	Etude multicentrique : 9 sites Kenya (4), Ouganda (5)
Début de l'essai	Juillet 2008
Critère de jugement principal	Incidence de séroconversion VIH
Hypothèse testée	147 infections VIH attendues pour chaque comparaison (TDF vs Placebo et TDF-FTC versus Placebo)
N randomisés	4747 couples (n=1584 Viread; n=1579 TRUVADA ; n=1584 placebo) Stratification par site

Principaux résultats

96 personnes ont rapporté une séroconversion, pour 14 d'entre elles la primo-infection n'avait pas été détectée à l'inclusion (5 dans le bras VIREAD ; 3 dans le bras TRUVADA et 6 dans le bras placebo).

On observait donc 82 cas d'infections incidentes :

- 17 dans le bras VIREAD
- 13 dans le bras TRUVADA
- 52 dans le bras placebo

Ceci représentait une réduction relative de l'incidence du VIH de **67% (IC95% : 54%-86%) dans le groupe VIREAD et de 75% (IC95% : 54-86%) dans le groupe TRUVADA en comparaison au groupe Placebo (miTT, excluant les cas de séroconversion à l'inclusion)**. La différence était statistiquement significative pour les 2 groupes de traitement actif (p<0.0001).

La différence entre les bras VIREAD et TRUVADA était par contre non significative.

- **TDF2 (Thigpen et al. NEJM 2012)**

Schéma de l'essai	Etude en double aveugle randomisée comparant l'administration journalière de Truvada versus Placebo en complément de mesures de réduction du risque d'acquisition du VIH
Sites	2 sites au Botswana
Début de l'essai	Mars 2007
Critère de jugement principal	Incidence de séroconversion VIH
Hypothèse testée	Réduction de 65% du pourcentage de séroconversion VIH ; rejet de l'hypothèse nulle d'une efficacité de moins de 10%
N randomisés	1219 (n=611 TRUVADA ; n=608 placebo)

Principaux résultats :

36 personnes ont rapporté une séroconversion, pour 3 d'entre elles la primo-infection n'avait pas été détectée à l'inclusion (1 dans le bras Truvada et 2 dans le bras placebo).

On observait donc 33 cas d'infections incidentes :

- 9 dans le bras Truvada
- 24 dans le bras placebo

Ceci représentait une réduction relative de l'incidence du VIH de **62.2% (95% IC : 21.5%-83.4%) dans le groupe Truvada en comparaison au groupe Placebo (ITT, excluant les cas de séroconversion à la baseline)**. La différence était statistiquement significative (p=0.03).

A noter que deux essais réalisés en Afrique sub-saharienne chez des femmes hétérosexuelles ont été arrêtés pour futilité. Il s'agit des essais Fem-PrEP et VOICE.

Usagers de drogues par voie injectable

- **The Bangkok Tenofovir Study (BTS) (Choopanya K. et al. Lancet 2013)**

Schéma de l'essai	Administration journalière de <u>VIREAD</u> ou Placebo en complément de mesures de réduction du risque d'acquisition du VIH (dépistage, counselling, préservatif et réduction des risques relatifs à l'injection) <i>(A noter que, contrairement à la situation en France notamment, selon la législation locale de Bangkok, la distribution de seringues stériles pour l'injection de drogues illégales n'est pas autorisée, mais les personnes peuvent se fournir en seringues en pharmacie à bas prix)</i>
Sites	17 sites à Bangkok
Début de l'essai	Juin 2005
Critère de jugement principal	Incidence de séroconversion VIH
Hypothèse testée	Au moins 40 infections VIH attendues (puissance de 80%, sous l'hypothèse d'une efficacité de VIREAD de 67%, de démontrer une protection de 10% ou plus)
N randomisés=	2413 (n=1204 TRUVADA ; n=1209 placebo)

Principaux résultats

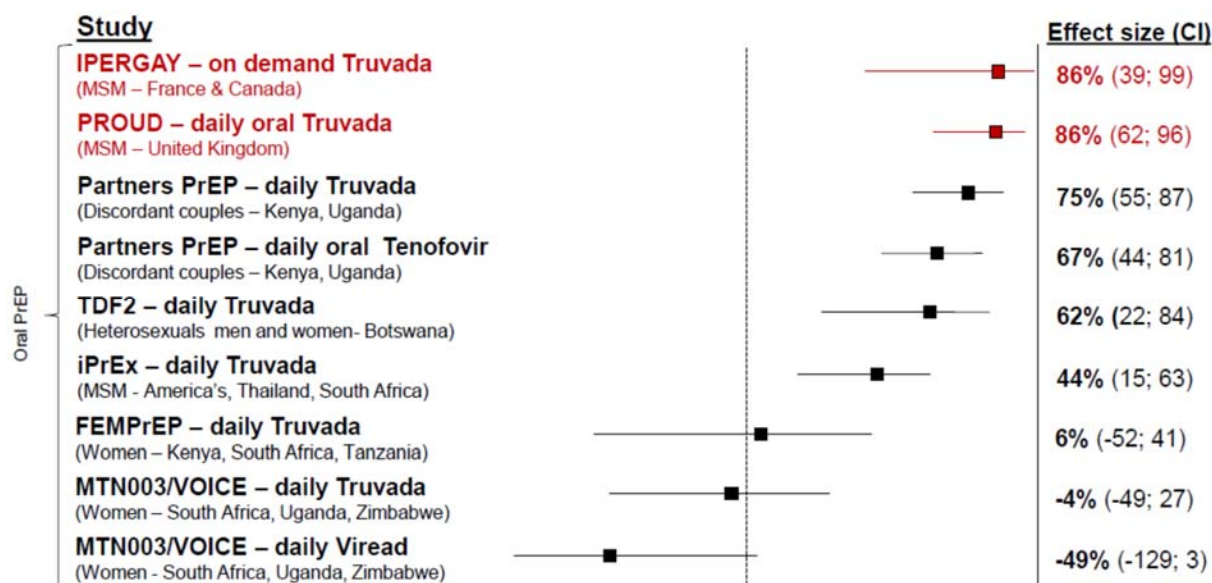
52 personnes ont rapporté une séroconversion, pour 2 d'entre elles la primo-infection n'avait pas été détectée à l'inclusion (2 dans le bras placebo). On observait donc 50 cas d'infections incidentes :

- 17 dans le bras VIREAD
- 33 dans le bras placebo

Ceci représentait une réduction relative de l'incidence du VIH de **48.9% (IC95% : 9.6%-72.2%) dans le groupe VIREAD en comparaison au groupe Placebo (mITT, sans les cas de séroconversion à l'inclusion)**. La différence était statistiquement significative ($p=0.01$) mais l'hypothèse nulle d'une efficacité de moins de 10% n'a pas pu être rejetée.

Il est souligné que les personnes usagers de drogues peuvent être exposées au risque d'acquisition du VIH par le biais du partage de seringues mais, la prise de drogues injectables peut également placer les UDVI à un risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle (prostitution notamment). Il est rappelé qu'en France, la politique de réduction des risques (mise à disposition de matériel à usage unique, traitement substitutif) a eu un impact majeur sur l'incidence du VIH chez les UDVI.

Au total, la figure ci-après illustre la consolidation de la démonstration de l'effet préventif au VIH par le TRUVADA au cours des essais cliniques.



(extrait présentation S Abdoool Karim, OMS 2015)

L'efficacité observée était clairement dépendante du niveau d'observance du traitement, qui variait selon les essais et dont l'appréciation la plus objective repose sur la mesure des taux plasmatiques.

Etudes	Efficacité	Observance estimée par les taux plasmatiques	Efficacité ajustée par rapport à l'observance
Partners bras TRUVADA	75%	75-80%	90% (58-98)
Partners bras VIREAD	67%	67-80%	
TDF2 TRUVADA	62%	80%	
BTS VIREAD	49%	67%	
IPrEX TRUVADA	44%	51%	92% (40-99)
FemPrEP TRUVADA	6%	37%	
VOICE TRUVADA	-4%	29%	

D'après Amico CID 2014

Les essais Fem-PrEP et VOICE ont été arrêtés prématurément en lien avec un trop faible niveau d'observance.

En termes de risques

Risque de toxicité

La tolérance de cette association fixe est principalement déterminée par le composant ténofovir disoproxil fumarate (TDF) 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).

Avant d'introduire de façon générale les données de tolérance issues des essais PrEP, il paraît important de présenter une synthèse de l'état des connaissances sur la tolérance rénale et osseuse du ténofovir disoproxil fumarate.

- **Synthèse de l'état des connaissances sur la toxicité rénale et osseuse du ténofovir disoproxil fumarate depuis la mise sur le marché des spécialités contenant cet antirétroviral (données issues de l'utilisation chez le patient infecté par le VIH et/ou le VHB)**

A ce jour, l'exposition cumulée au ténofovir disoproxil fumarate est estimée à plus de 5 millions de patients-années chez des patients infectés par le VIH ou le VHB.

Dès les premières années de commercialisation, ont été rapportés des cas d'atteintes rénales notamment des cas de tubulopathies rénales proximales (y compris de syndrome de Fanconi) et d'insuffisance rénale. A noter que cette toxicité n'était pas apparente dans les essais cliniques chez l'homme. Le délai d'apparition médian des tubulopathies rénales proximales est de 9 mois mais ce délai peut être dans certains cas très rapide (< 1 mois). Dans le résumé des caractéristiques du produit des spécialités contenant du TDF, la fréquence des tubulopathies proximales est indiquée comme rare (à savoir entre 0.01% et 0.1%). En règle générale, ces atteintes sont réversibles après l'arrêt du traitement mais certains patients (notamment ceux présentant des facteurs de risque rénaux ou recevant des médicaments néphrotoxiques) sont plus à risque de développer une atteinte rénale perdurant après l'arrêt du TDF. La prise d'AINS fortes doses ou l'association de plusieurs AINS peut également majorer le risque rénal. Par ailleurs, les études de cohorte dans la population VIH (telles que EuroSIDA ou D.A.D) ont identifié le TDF comme un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique.

De rares cas d'anomalies osseuses telles que des ostéomalacies associées à une tubulopathie proximale ou à un syndrome de Fanconi ont également été rapportés chez des patients VIH traités par TDF. Ces effets peuvent parfois contribuer à la survenue de fractures. Par ailleurs, des études ont montré que le ténofovir DF était associé à une diminution de la densité minérale osseuse (au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale) qui était plus importante que celle observée chez les patients ne recevant pas du TDF. Cette diminution est principalement observée pendant les premières années de traitement et semble se stabiliser par la suite.

➤ **Synthèse des données de tolérance issues des essais PrEP :**

Sur la base principalement des essais iPrEx et Partners PrEP, il peut être souligné les éléments suivants :

Au plan général :

La tolérance était satisfaisante chez les personnes recevant TRUVADA, et généralement comparable au bras placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le bras TRUVADA étaient, comme attendu, les effets gastrointestinaux (principalement nausées survenant dans les 4 premières semaines de traitement). Peu d'effets indésirables graves ou d'arrêt de traitement pour effets indésirables ont été rapportés dans les essais PrEP (y compris dans les essais PROUD et IPERGAY).

Au plan de la tolérance rénale :

Elle était principalement explorée selon les critères suivants : élévation de la créatininémie et diminution de la clairance de la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire, hypophosphatémie, protéinurie, glycosurie et autres marqueurs d'atteintes tubulaires.

Dans l'étude iPrEX, une diminution plus importante de la clairance de la créatinine est rapportée dans le bras TRUVADA (-2.4 ml/min) que dans le bras placebo (-1.1 ml/min) après 4 semaines de traitement, les valeurs se normalisant après arrêt du traitement.

Une sous-étude optionnelle de détection des tubulopathies infracliniques a été réalisée dans cet essai. Elle a porté sur 1137 participants (563 sous FTC/TDF et 574 sous placebo) et avec une durée médiane de suivi de 1.9 ans.

La tubulopathie était définie par une anomalie de deux paramètres sur les 4 suivants : fraction d'excrétion urinaire du phosphate (>18%), fraction d'excrétion urinaire de l'acide urique (>15%), glycosurie > 30mg/dl avec glycémie normale (< 100 mg/dl), protéinurie > 30 mg/dl.

Avec cette définition, deux cas de tubulopathie rénale ont été détectés, tous deux dans le bras placebo.

De façon générale, les études PrEP ne rapportent pas de différences cliniquement significatives entre les bras TRUVADA et placebo en termes d'élévation de la créatinémie. Il n'a pas été observé de tubulopathie rénale proximale associée à la prise de TDF dans les essais cliniques de la PrEP.

Au plan de la tolérance osseuse :

Elle était principalement explorée à travers le nombre de fractures et dans certains essais par l'évolution de la densité minérale osseuse mesurée par DEXA.

Une légère diminution de la densité minérale osseuse au niveau du rachis et de la hanche a été observée dans les bras TRUVADA de l'étude iPrEX par rapport au bras placebo, sans conséquence clinique. Parmi 498 participants (n = 247 bras TDF-FTC, 251 bras placebo) une diminution de 0.91% (IC95 : [-1.44% à -0.38%] ; p=0.001) au niveau du rachis et de -0.61% (IC95 : [-0.96% à -0.27%] ; p=0.001) au niveau de la hanche a été observée à 2 ans par rapport au bras placebo. Au-delà, les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Il n'y avait pas de différence en termes de fracture entre les 2 bras. De même, dans l'essai de tolérance MSM safety trial (cf. chapitre 5.2.3.), une baisse modérée de la densité minérale osseuse a été observée chez les sujets recevant Viread : diminution de la densité minérale osseuse de 1.1% au niveau du col du fémur et 0.8% au niveau de la hanche totale (différence statistiquement significative par rapport au placebo/pré-traitement). Cette baisse a été observée au cours de la 1ère année de traitement, et semble s'être stabilisée au-delà. Elle n'a pas été associée à un risque plus élevé de fracture.

Dans l'essai TDF-2 (Hétérosexuels séronégatifs au Botswana), des diminutions limitées mais statistiquement significatives de la densité minérale osseuse ont été objectivées au niveau de l'avant-bras, de la hanche et de la colonne vertébrale chez les participants ayant reçu TDF-FTC par rapport à ceux ayant reçu Placebo (n=109 TDF-FTC, 112 Placebo pour lesquels une mesure de la DMO a été effectuée). La pertinence clinique dans cette population où plus de la moitié des participants présentait une faible DMO à l'inclusion reste incertaine.

Aucune augmentation du risque de fracture n'a été rapportée dans les études PrEP.

Résumé des données de tolérance des essais IPREX et PARTNERS:

	IPREX		PARTNERS	
	TDF/TFC	Placebo	TDF/TFC	Placebo
	N= 1251	N= 1248	N= 1579	N= 1584
% de sujets avec EI	69%	70%	86%	85%
% de sujets avec EIG	5%	5%	7.3%	7.4%
% arrêt de traitement pour EI	2%	2%	0.7%	0.6%
Anomalies de la créatinine sérique	2%	1%	1.2%	0.8%
Hypophosphatémie	14%	13%	8.8%	8.6%
Fractures	1%	<1%	<1%	<1%

Des données de tolérance rassurantes ont été également fournies par une étude dédiée chez les HSH aux Etats Unis (Grohskopf LA et al. JAIDS 2013).

Les données de tolérance issues des essais IPERGAY (administration non continue dépendant de l'activité sexuelle avec notamment double dose initiale de TRUVADA) et PROUD sont en cohérence avec ces résultats. Comme dans les autres essais PrEP, les effets les plus fréquemment reliés au TRUVADA sont les effets gastro-intestinaux.

Au total, le profil de tolérance du TRUVADA a été largement caractérisé depuis des années au cours du développement clinique et de la phase post commercialisation chez les personnes infectées par le VIH. Il est attendu que le profil de sécurité, et en particulier la toxicité rénale, ne soit pas dégradé chez les personnes séronégatives compte tenu des moindres comorbidités et co-médications. Ainsi, dans les essais PrEP, le profil de tolérance était globalement comparable dans les bras TRUVADA et Placebo et il n'a pas été identifié de craintes particulières.

En lien avec le débat au sein du CSST incluant les auditions, il a été décidé que les mêmes modalités de surveillance de la fonction rénale chez les patients infectés par le VIH soient appliquées aux personnes traitées dans le cadre de la PrEP. Une vigilance particulière est d'autant plus requise sur les aspects d'automédication, notamment avec anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pouvant majorer la toxicité rénale avec TRUVADA.

Enfin, il importe de souligner que l'ensemble des modalités de suivi, incluant notamment l'utilisation de TRUVADA dans la PrEP chez la femme en âge de procréer ou enceinte, ont fait l'objet d'un débat au sein du CSST incluant les auditions.

Risque de résistances

Le ténofovir disoproxil fumarate présente une barrière génétique élevée à la résistance, avec une rare émergence de la mutation K65R, signature de résistance. L'emtricitabine est un antiviral proche structurellement de la lamivudine, avec en commun la mutation M184V, signature de résistance. Contrairement au ténofovir, l'emtricitabine comme la lamivudine est caractérisée par une faible barrière génétique à la résistance.

Dans le cadre des essais PrEP, les résistances ont été principalement observées lors de la mise sous traitement par TRUVADA alors que le sujet était en cours de séroconversion.

Le principal risque virologique associé à l'utilisation du Truvada dans le cadre de la PrEP est le risque d'émergence de résistance en cas de séroconversion sous traitement.

Soit un traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP est initié alors que la personne est en cours de séroconversion et que cette primo-infection n'est pas détectée, soit la personne séroconvertit alors qu'elle est en cours de traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP.

Les données de résistance rapportées dans les essais PrEP le sont principalement dans le contexte d'une mise sous traitement alors que la personne est en cours de primo-infection.

Au total, les données concernant le risque d'acquisition de résistance au ténofovir dans le cadre de la PrEP sont rassurantes (cf tableau ci-dessous).

Mutations de résistance du VIH au cours des principaux essais de PrEP (à partir d'une présentation du Professeur Brun Vezinet, CSST du 26 janvier 2015)

Etude	Bras de comparaison	Séroconversions Incidentes	Mutations de résistance	
			Sanger technique de détection classique	UDS Ultra Deep Sequencing
iPrEx	TDF/FTC (1226) Placebo (1224)	48 83	0 0	1 M184I (0,75%) 1M184V (2,75%) +1 K65R (1,64%)
US MSM	TDF (201) Placebo (199)	0 3	0 0	Non réalisé Non réalisé
TDF2 Botswana	TDF/FTC (611) Placebo (608)	9 24	0 0	0 1 K65R (<1%)
Partners PrEP	TDF/FTC(2215) TDF (2212) Placebo (réassigné à un des 2 autres bras en cours d'essai)	21 31	0 0	2 M184V/I (5-7%) + 1 M184V/I + K65R (1%) + 1 K65R + 1M184V (1-7%)
FEM-PrEP	TDF/FTC (1062) Placebo (1058)	33 35	3 M184V 1 M184V	+1 M184 I (0,66%) +3 M184V/I (0,7-1,4%)

A noter, dans l'essai IPERGAY, 2 séroconversions incidentes sans émergence de mutations de résistance et dans l'essai PROUD, 3 séroconversions incidentes dont 1 observée à la semaine 4 suggérant 1 infection antérieure à l'initiation de la PrEP (avec présence de la mutation M184). Aucune mutation de résistance au ténofovir n'a été observée dans les deux essais.

Le risque de résistance doit être minimisé par l'exclusion d'une séroconversion en cours avant d'initier le traitement et par un suivi régulier des séroconversions en cours de traitement.

- Enfin, une des préoccupations soulevées par le développement clinique de la PrEP est le risque de **désinhibition et de compensation du risque** des personnes se pensant protégées du risque d'acquisition du VIH :
 - o augmentation des rapports sexuels non protégés par préservatif [voire d'abandon du préservatif alors que le préservatif protège non seulement du VIH mais également des autres Infections Sexuellement Transmissibles, d'où risque d'augmentation des IST déjà en recrudescence (gonococcie, syphilis)]
 - o choix de pratiques sexuelles plus à risque de transmission
 - o augmentation du nombre de partenaires.

Les données issues des phases ouvertes (Open Label Extension/OLE) des essais iPrEX(Grant RM et al. Lancet 2014) et PARTNERS (Mugwanya KM et al. Lancet 2013) n'ont pas rapporté de risque de désinhibition, l'évolution du nombre de partenaires et l'utilisation du préservatif restant stables au cours des

essais. Plusieurs essais de « demonstration project » sont actuellement en cours et devraient également permettre de mieux apprécier ce risque en vie réelle. Les données préliminaires de ces essais ne soulèvent pas de préoccupation particulière (Liu A et al. IAS Juillet 2015. Abstract TUAC0202).

La PrEP par TRUVADA impliquant un acte médical de prescription vise notamment à accéder à une population à risque jusqu'alors peu accessible et l'intégrer dans une démarche de réduction des risques associant la PrEP, le dépistage, l'usage du préservatif et le counselling. **Si cette stratégie de prévention diversifiée est effective le risque de désinhibition et de compensation devrait être minimisé.**

Analyse du Rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice/risque sur l'utilisation du TRUVADA pour une PrEP au VIH le mieux documenté dans un contexte épidémiologique correspondant à celui de la France est celui de la population HSH adulte à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

Cependant, au regard de l'effet préventif globalement démontré sur la base de l'ensemble des essais, il est admis que l'utilisation du TRUVADA puisse être considérée dans d'autres situations à haut risque d'acquisition du VIH *au cas par cas*.

Ainsi, le rapport bénéfice/risque du TRUVADA est jugé favorable **en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée pour la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les personnes d'âge ≥ 18 ans à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.**

1) Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)

Compte-tenu :

- Des données d'efficacité et de sécurité disponibles dans la population HSH adulte à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle (essai iPrEx et récemment IPERGAY et PROUD)
- Des données épidémiologiques du VIH sur le territoire français chez les HSH, notamment les fortes prévalence et incidence de l'infection par le VIH.
- D'une fréquence élevée et croissante de comportements à risque identifiés dans cette population (notamment rapports non protégés par préservatifs).

Le rapport bénéfice/risque de TRUVADA dans la PrEP chez les HSH adultes à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle est favorable. Cependant, **il est important de souligner qu'il s'agit d'une modalité complémentaire de prévention de l'infection à VIH qui doit entrer dans l'offre globale de prévention au sein de laquelle le préservatif apporte un bénéfice spécifique dans la mesure où il protège non seulement du risque d'acquisition du VIH mais également des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST).**

2) Les hétérosexuels

Compte-tenu :

- Que l'on ne dispose pas de donnée dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France dans la mesure où les études d'efficacité de TRUVADA dans la PrEP (essai TDF2 chez les personnes hétérosexuelles ainsi que l'essai Partners chez les personnes hétérosexuelles en couples sérodifférents) ont été réalisées en Afrique sub-saharienne.
- Que la prévalence et l'incidence du VIH chez les hétérosexuels vivant en France sont très inférieures à celles observées chez les hétérosexuels vivant en Afrique sub-saharienne.

Les données disponibles sur TRUVADA dans la PrEP ne permettent pas de documenter globalement son rapport bénéfice/risque dans la population des personnes hétérosexuelles dans le contexte épidémiologique français. Cependant, en prenant en compte les données épidémiologiques et comportementales, des situations à risque élevé d'acquisition du VIH ont été identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou vivant en Guyane.

3) Couples séro-différents

a. Hétérosexuels ou Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH)

Compte tenu :

- Que le seul essai documentant l'utilisation du TRUVADA chez les couples séro-différents est l'essai Partners réalisé chez les couples hétérosexuels, dans un contexte épidémiologique différent de celui de la France en termes de prévalence et d'incidence du VIH et de recours à la stratégie «Treatment as Prevention »/TasP (stratégie de mise sous traitement antirétroviral de la personne séropositive pour le VIH dans un objectif de prévention du risque de transmission).
- Qu'en France la stratégie de « Treatment as Prevention » est recommandée depuis des années, confortée par les résultats de l'essai pivotal HPTN052 (Cohen et al, NEJM 2011).

Les données disponibles ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du TRUVADA chez le partenaire séronégatif d'un couple séro-différent pour la prévention du risque d'acquisition par voie sexuelle du VIH dans le contexte épidémiologique français.

b. hétérosexuels avec désir de conception (PrEP-ception)

Compte tenu :

- Que les recommandations en France des procédures efficaces pour éviter la contamination du/de la partenaire séronégatif/ve sont : une stratégie TasP pour le ou la partenaire infecté(e) combinée à une Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du partenaire séronégatif (AMP consistant dans ce cas, au minimum à une insémination artificielle, en l'absence de problème de fertilité) ou de la partenaire séronégative (AMP consistant dans ce cas à un lavage de sperme).

Les conclusions sur les couples sérodifférents s'appliquent également pour la prévention du risque d'acquisition par voie sexuelle du VIH dans le cadre du désir de conception dans le contexte épidémiologique français.

4) Les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDVI)

Compte tenu :

- Que le seul essai de prévention du risque d'acquisition du VIH par voie parentérale par l'usage de drogues injectables est l'essai Bangkok Tenofovir Study réalisé avec le ténofovir seul dans un contexte épidémiologique différent de celui de la France.
- Qu'en France les mesures de réduction des risques liés à l'injection sont généralisées depuis près de 30 ans.

Les seules données disponibles pour statuer sur l'utilisation de la PrEP par TRUVADA pour prévenir le risque d'acquisition du VIH par le biais de l'injection de drogues ne permettent pas de documenter son rapport bénéfice/risque dans le contexte épidémiologique français.

Au total

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 globalement 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 (notamment « Treatment as Prevention /TasP »).

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.

Par ailleurs, d'autres situations ont été également évoquées, considérées comme devant être peu fréquentes :

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

Il peut être souligné que plusieurs instances ont émis des recommandations actualisées sur la base des résultats des essais IPERGAY et PROUD :

- Au niveau international: OMS (Septembre 2015, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf)
- Au niveau européen: EACS (Octobre 2015, http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf)
- Au niveau national: Chapitre Prévention du Rapport d'experts coordonné par le Professeur Morlat mis en ligne sur le site du Conseil National du SIDA (Octobre 2015, <http://www.cns.sante.fr/spip.php?article537>)

Ces recommandations sont globalement en cohérence.

Annexe IV

**Note d'information destinée à la personne consultant pour une
Prophylaxie Pré-exposition au VIH avec TRUVADA
dans le cadre de la RTU**

NOTE D'INFORMATION DESTINEE A LA PERSONNE CONSULTANT POUR UNE PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION AVEC TRUVADA DANS LE CADRE DE LA RTU

A remettre avant toute prescription

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

TRUVADA 200 mg/245 mg comprimés pelliculés

TRUVADA peut être prescrit pour prévenir le risque d'infection à VIH par voie sexuelle, et ce dans le cadre d'une RTU. Ce traitement est communément appelé prophylaxie pré-exposition au VIH ou PrEP.

Cette note a pour but de *vous* informer sur TRUVADA en PrEP en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur TRUVADA et la RTU,
- des informations sur le profil de sécurité d'emploi du médicament, les risques encourus, les contraintes et les bénéfices attendus, les modalités de signalement des effets indésirables par la personne recevant TRUVADA en PrEP.

Il est important que *vous* indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si *vous* prenez ou si *vous* avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1. Informations générales sur la RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les sujets traités dans le cadre de la RTU se fait en conformité avec un protocole de suivi élaboré par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les personnes traitées dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2. Informations générales sur le TRUVADA en PrEP

TRUVADA est une association de deux antirétroviraux (le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine). Il dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication du traitement des patients adultes infectés par le VIH en association à d'autres antirétroviraux.

Des essais cliniques ont montré un effet préventif de TRUVADA sur le risque de contamination par le VIH par voie sexuelle. Ces essais ont été réalisés essentiellement dans la population des Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et chez des couples hétérosexuels sérodifférents (lorsqu'un partenaire est infecté par le VIH et l'autre non) dans des pays où la prévalence du VIH est élevée.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de TRUVADA en prévention du risque d'acquisition du VIH (PrEP) par voie sexuelle bien que ce médicament ne dispose pas actuellement d'une Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication en France.

Indication de la RTU

Dans le cadre de la RTU, TRUVADA est indiqué en prévention de la transmission du VIH chez les adultes présentant un risque élevé d'infection par le VIH par voie sexuelle, en association avec d'autres mesures de prévention.

TRUVADA doit être utilisé dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de la transmission du VIH par voie sexuelle. Par conséquent, il doit être accompagné **d'autres mesures de prévention y compris les pratiques sexuelles sans risque (safe sex)** à savoir :

- L'utilisation systématique et correcte de préservatifs qui permet également de prévenir la transmission d'autres infections sexuellement transmissibles,
- La connaissance de votre sérologie VIH et de celle de votre(vos) partenaire(s),
- Des tests de dépistage réguliers du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles pouvant faciliter la transmission du VIH (ex syphilis et gonococcie),
- Le recours à la TasP (Treatment as a Prevention) chez le(s) partenaire(s) séropositif(s) pour le VIH,
- Le recours au traitement post-exposition si nécessaire.

Lors de la première consultation, votre médecin vérifiera que vous êtes bien éligible pour recevoir le médicament dans le cadre de cette RTU et vous expliquera les modalités de prise du TRUVADA, dans votre cas ainsi que ses effets indésirables potentiels.

Pour pouvoir bénéficier de TRUVADA en PrEP, **vous devez être séronégatif pour le VIH.** Des tests de dépistage seront donc réalisés par votre médecin avant le début du traitement et régulièrement tout au long du traitement.

Posologie et schéma d'administration

L'efficacité de TRUVADA dans la prévention de la transmission du VIH est étroitement liée à la bonne observance du traitement. **Il est donc indispensable que vous respectiez strictement le schéma d'administration et la posologie de TRUVADA que votre médecin vous a prescrit.**

Le schéma d'administration de TRUVADA en PrEP est le suivant :

- Un comprimé de TRUVADA à prendre une fois par jour par voie orale avec un repas ou une collation, de façon continue/ quotidienne

Si vous êtes un homme ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et que vous n'avez pas une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin pourra être amené à vous prescrire TRUVADA de façon non continue (en fonction de votre activité sexuelle) après avoir vérifié que ce schéma peut être adapté à votre situation. Dans ce cas, TRUVADA pourra vous être prescrit selon les modalités suivantes :

2 comprimés de TRUVADA dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel (au plus tôt 24 heures avant, au plus tard 2 heures avant) puis 1 comprimé de TRUVADA toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel et enfin 1 dernier comprimé de TRUVADA environ 24 heures plus tard.

Par exemple : pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé le samedi soir, et le dimanche soir), et un dernier comprimé le lundi soir. Les comprimés sont pris toutes les 24 heures avec une

tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu. **Les deux dernières prises** (dans l'exemple ci-dessus du dimanche et du lundi soirs) **sont également très importantes pour une protection maximale.**

Le traitement doit être pris avec un repas ou une collation.

L'efficacité de ce schéma d'administration non continu dépendant de l'activité sexuelle a été démontrée dans un essai clinique réalisé en France et au Canada chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (essai IPERGAY). Dans toutes les autres études, le schéma d'administration quotidien en continu de TRUVADA a été utilisé.

Par ailleurs, seul le schéma d'administration quotidien en continu a été autorisé aux Etats-Unis où l'indication de TRUVADA en PrEP existe depuis 2012.

La prescription de TRUVADA en PrEP dans le cadre de cette RTU doit faire l'objet d'une prescription par un médecin hospitalier ou par un médecin exerçant dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles), expérimentés dans la prise en charge de l'infection au VIH.

La délivrance est réalisée en ville ou à l'hôpital.

Le traitement de TRUVADA en PrEP sera prescrit pour une durée maximum de 1 mois pour la prescription initiale, puis de 3 mois pour les renouvellements de prescription.

Contre-indications

Dans le cadre de cette RTU, ce médicament ne doit pas être pris si :

- Vous avez présenté des signes ou symptômes qui pourraient correspondre à une infection aiguë par le VIH (fièvre) au cours du dernier mois. Dans ce cas, on vous demandera d'attendre 1 mois, de refaire un test de dépistage pour confirmer que vous n'avez pas été infecté(e) par le VIH
- Vous avez une sérologie VIH positive ou inconnue
- Le schéma non continu dépendant de l'activité sexuelle est contre-indiqué en cas d'infection à VHB
- Votre clairance de la créatinine (marqueur de la fonction rénale) est inférieure à 50 ml/min
- Vous avez une allergie connue au ténofovir, à l'emtricitabine ou à un des excipients de TRUVADA,
- Vous allaitez.

Recommandations et Surveillance

Modalités de Suivi

Vous devrez vous rendre chez votre médecin pour des consultations de suivi au bout d'1 mois après l'initiation du traitement puis ensuite au moins tous les 3 mois.

Votre médecin pourra arrêter TRUVADA en PrEP à tout moment, s'il le juge nécessaire.

Primoinfection par le VIH

En cas de survenue de symptômes pouvant faire penser à un début d'infection par le VIH (tels qu'un état grippal avec fièvre persistante, une éruption cutanée, une fatigue, des aphtes dans la bouche, des ganglions), vous devez avertir un médecin en urgence afin que des tests soient effectués pour détecter une éventuelle contamination et instaurer une prise en charge adaptée.

Chez les sujets recevant TRUVADA lors d'une phase d'infection aiguë ou méconnue par le VIH, il existe un **risque de développement d'une résistance au TRUVADA**. C'est pourquoi votre médecin réalisera régulièrement des tests de dépistage pour reconfirmer votre séronégativité au VIH.

Infections sexuellement transmissibles

Il est important de noter que TRUVADA n'a aucune efficacité sur la prévention des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Un dépistage des IST sera donc réalisé avant l'initiation de TRUVADA en PrEP ainsi que régulièrement tout au long du traitement pour une prise en charge adaptée. La présence de certaines IST peut faciliter la transmission du VIH. Si vous avez une IST, votre médecin vous prescrira un traitement.

Hépatite B

Avant de débuter le traitement, il est également important de connaître votre statut sérologique pour l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). **En effet, si vous êtes infecté par le VHB, il y a un risque grave d'inflammation aiguë du foie en cas d'arrêt du TRUVADA.**

Si vous êtes séronégatif pour le VHB, une vaccination vous sera proposée.

Toxicité rénale

TRUVADA peut affecter le fonctionnement de vos reins (voir le paragraphe sur les effets indésirables). Par conséquent :

- L'utilisation de TRUVADA en PrEP est contre-indiquée si vous avez une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine < 50 mL/min).
- Votre médecin vous prescrira des tests sanguins afin d'évaluer votre fonction rénale avant le début du traitement et régulièrement tout au long de celui-ci.
- Vous devez éviter de prendre TRUVADA en PrEP en même temps que d'autres médicaments pouvant affecter vos reins. Par conséquent, il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez actuellement d'autres médicaments qui peuvent endommager vos reins (consulter la notice de TRUVADA pour la liste des médicaments pouvant affecter la fonction rénale).
- Vous devez également éviter de prendre des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), souvent utilisés pour le soulagement des douleurs osseuses et musculaires, y compris en automédication, car ces médicaments peuvent aussi affecter la fonction rénale lors d'une utilisation simultanée avec TRUVADA en PrEP.
- A tout moment, votre médecin pourra décider de l'arrêt du traitement si vous présentez des anomalies des tests de la fonction rénale.

Grossesse

Il existe un nombre limité de données cliniques sur l'utilisation de TRUVADA chez la femme enceinte. Par conséquent, on n'utilise habituellement pas TRUVADA pendant la grossesse à moins que ce soit strictement nécessaire.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, parlez-en à votre médecin.

Le TRUVADA dans la PrEP ne prévient pas la survenue d'une grossesse.

Informations générales sur les effets indésirables du TRUVADA
--

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice détaillant les effets indésirables décrits avec TRUVADA. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement.

Cette notice a été élaborée à partir des données de sécurité d'emploi de TRUVADA chez les patients infectés par le VIH en association à d'autres antirétroviraux. Elle ne reflète pas strictement ce qui a été observé dans les essais cliniques de la PrEP. Dans les essais cliniques de TRUVADA dans la PrEP, il n'y a pas eu de nouvel effet indésirable du TRUVADA non précédemment identifié.

Les effets indésirables rapportés avec TRUVADA dans les essais cliniques et en post-commercialisation dans l'indication du traitement de l'infection à VIH, et qui peuvent donc être attendus chez les personnes recevant TRUVADA dans le cadre de la PrEP sont les suivants :

- **des troubles gastro-intestinaux** tels que des nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences
- **des troubles généraux** tels que des maux de tête, des vertiges, une sensation de faiblesse, des difficultés à dormir ou des rêves anormaux
- **des affections au niveau de la peau** telles qu'une éruption cutanée ou une modification de la couleur de la peau,
- **une réaction allergique** avec gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou des démangeaisons

Plus rarement, TRUVADA a été associé à :

- **des effets indésirables rénaux** se traduisant par une insuffisance ou un dysfonctionnement de la fonction de vos reins et/ou des anomalies biologiques (baisse du taux de phosphate dans votre sang, augmentation du taux de la créatinine dans votre sang). Des lésions au niveau des cellules tubulaires rénales ont également été rapportées.
- **une fragilisation osseuse** (accompagnée de douleurs osseuses et pouvant conduire à des fractures). Celle-ci est généralement liée à des lésions au niveau des cellules tubulaires rénales.
- **une acidose lactique** (excès d'acide lactique dans le sang), un effet indésirable rare mais très grave qui peut se manifester au préalable par une respiration profonde et rapide, une somnolence, des nausées, vomissements et douleurs d'estomac.
- Au niveau des examens biologiques, il peut y avoir une **augmentation de la créatine kinase** (un marqueur musculaire), une **diminution du nombre de globules blancs** (ce qui peut vous rendre plus vulnérable aux infections), une **augmentation des triglycérides** (acides gras), **de la bile ou du sucre dans le sang** et **des anomalies des tests biologiques du fonctionnement du foie ou du pancréas**.

Modalités de signalement des effets indésirables par le sujet recevant TRUVADA en PrEP

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement à l'aide du formulaire de signalement-patients (cf Annexe VI) disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

3. Confidentialité

Dans le cadre de la RTU, vous ferez l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles, concernant votre santé et le traitement et ses effets sur vous seront collectés. L'ensemble des données seront analysées de façon anonyme. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus et ainsi de garantir la sécurité des personnes recevant du TRUVADA dans le cadre de la PrEP.

Dans le cadre de ce suivi, nous sommes amenés à recueillir et à traiter informatiquement des données strictement professionnelles vous concernant. Conformément à la loi no 78-17 dite loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données.

Les informations colligées et reçues seront analysées de façon anonyme par le laboratoire et feront l'objet de rapports périodiques rédigés par le laboratoire titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché de TRUVADA, et transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de TRUVADA.

Annexe V

Note d'information destinée aux prescripteurs pour une Prophylaxie Pré-exposition au VIH avec TRUVADA dans le cadre de la RTU

Cette note est un extrait du protocole de suivi.

***(Des données complémentaires figurent dans le protocole de suivi et ses annexes
notamment l'argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de Truvada en PrEP
dans le cadre de la RTU)***

INFORMATION A DESTINATION DU PRESCRIPTEUR

Généralités

TRUVADA est une association de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH, le ténofovir disoproxil fumarate et l'emtricitabine. Dans le cadre de son AMM, cette spécialité est indiquée en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH-1. La dose recommandée de TRUVADA est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale avec un repas ou une collation.

TRUVADA a fait l'objet de plusieurs essais cliniques auprès de différentes populations cibles qui ont démontré une efficacité préventive de TRUVADA vis-à-vis du risque d'acquisition sexuelle du VIH. TRUVADA bénéficie d'une AMM en Prophylaxie pré exposition (PrEP) depuis 2012 aux Etats-Unis alors que cette indication n'est pas autorisée par l'AMM en Europe. Néanmoins, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de TRUVADA dans la PrEP permet de mettre à disposition ce produit en France dans cette indication.

En effet, la RTU, qui est une procédure dérogatoire exceptionnelle, a pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son AMM en vue de répondre aux besoins spéciaux d'un patient et dès lors que l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du médicament est présumé favorable dans l'indication considérée. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans cette indication.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer le sujet de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels,
- à informer le sujet des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- à porter sur l'ordonnance la mention « prescription sous RTU » ;
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi des sujets conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour **double objectif de confirmer *in fine* le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et d'assurer dans cette attente la sécurité des sujets traités dans ce cadre dérogatoire.**

MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES SUJETS

Indication

Dans le cadre de la RTU, TRUVADA est indiqué dans la prophylaxie pré-exposition 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.

Il revient au prescripteur de réaliser une analyse exhaustive du risque d'acquisition du VIH avant la prescription de TRUVADA dans la PrEP. Les éléments de caractérisation du risque devront être colligés dans la fiche d'initiation de TRUVADA en PrEP. Cette fiche d'initiation fournit un guide sur les éléments à prendre en compte afin d'évaluer les situations à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

L'utilisation du TRUVADA dans la PrEP s'intègre dans une stratégie diversifiée de prévention de la transmission du VIH par voie sexuelle. Cette stratégie comporte une information détaillée sur la transmission du VIH et ses méthodes de prévention, la promotion de l'usage de préservatifs, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles qui peuvent faciliter l'acquisition du VIH, la connaissance de la sérologie VIH du/des partenaire(s) et le recours au « Treatment as Prevention/TasP » chez le partenaire séropositif, le recours à la PEP (Prophylaxie post-Exposition).

TRUVADA n'a aucun effet sur la prévention des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Compte-tenu de l'augmentation des autres IST (infections à gonocoque, à chlamydiae, syphilis) et de l'absence d'efficacité de TRUVADA sur la prévention des IST autre que l'infection à VIH (contrairement aux préservatifs), **il est recommandé avant l'instauration du traitement de dépister une IST et de la traiter le cas échéant.** Pendant le traitement, il est recommandé de poursuivre le dépistage régulier des IST et d'instaurer un traitement si nécessaire. **Il est également recommandé de rechercher une infection par le virus de l'hépatite B et de proposer une vaccination aux personnes non immunisées.**

Schéma d'administration

Dans la quasi-totalité des essais cliniques à l'exception de l'essai IPERGAY (voir en annexe III du protocole de suivi) dans la population des Hommes ayant des relations sexuelles avec des Hommes (HSH), l'efficacité préventive du TRUVADA dans la PrEP a été démontrée dans le cadre d'une administration continue selon la même posologie que pour le traitement de l'infection à VIH. Par ailleurs, seul le schéma d'administration quotidien en continu a été autorisé aux Etats-Unis où l'indication de TRUVADA en PrEP existe depuis 2012. **Ce schéma est donc à privilégier.**

- La dose recommandée est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale de façon quotidienne/ en continu.

Chez les Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH), en tenant compte des résultats de l'essai IPERGAY (voir Annexe III), il est également possible d'envisager un schéma non continu dépendant de l'activité sexuelle selon les mêmes modalités que dans l'essai IPERGAY, à savoir :

2 comprimés de TRUVADA dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel (et au plus tard 2 heures avant), puis 1 comprimé de TRUVADA toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel et enfin 1 dernier comprimé de TRUVADA 24 heures plus tard. Ces deux dernières prises après les rapports sexuels sont très importantes pour une protection maximale.

Par exemple : pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé le samedi soir, et le dimanche soir), et un dernier comprimé le lundi soir. Les comprimés sont pris toutes les 24 heures avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu. Les deux dernières prises (dans l'exemple ci-dessus du dimanche et du lundi soirs) sont très importantes pour une protection maximale.

Ce schéma de traitement non continu dépendant de l'activité sexuelle chez les HSH est contre-indiqué cas d'infection par le VHB.

TRUVADA sera pris de préférence avec un repas ou une collation.

Les essais cliniques ont montré que **l'efficacité du TRUVADA dans la prévention de la transmission du VIH est étroitement corrélée à une bonne observance au traitement.**

Contre-indications

L'initiation d'un traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP est **contre-indiquée** en cas de :

- **Séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue**
- **Présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH (voir rubrique « Mises en garde » ci-dessous.)**
- **Le schéma d'administration non continu est contre-indiqué en cas d'infection au VHB.**
- **Clairance à la créatinine < 50 ml/min**
- **Allaitement**
- **Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit**

Mises en garde

- Infection par le VIH

TRUVADA dans la PrEP est contre-indiqué chez les personnes infectées par le VIH ou en cours de séroconversion ou chez les personnes dont le statut sérologique VIH n'est pas connu, ceci en raison du risque de développement de souches virales du VIH résistantes aux antirétroviraux. En effet des cas de résistances du VIH aux antirétroviraux ont été rapportés chez des sujets qui avaient débuté TRUVADA lors d'une primo-infection VIH non dépistée. De plus, il est important d'être en mesure de détecter une séroconversion en cours de traitement pour adapter au plus vite la prise en charge et ne pas risquer de maintenir une personne sous bithérapie par TRUVADA alors qu'une répllication virale existe. En effet, il y a dans ce cas un risque d'émergence de résistance aux antirétroviraux. Une résistance acquise à TRUVADA compromettrait l'utilisation de cette combinaison dont la place est importante à ce jour dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Ainsi, il faut dire aux personnes consultant pour une PrEP l'importance d'un suivi régulier et l'importance de signaler tout signe ou symptôme évocateur de primo-infection VIH. Enfin, il faut souligner que la séroconversion sous traitement antirétroviral pourrait avoir une présentation différente. Le faible nombre de séroconversions observées dans les essais cliniques est insuffisant pour conclure.

Compte-tenu de ce risque, **le prescripteur doit :**

Avant l'instauration du traitement :

- prescrire une sérologie VIH (ELISA combiné de 4^{ème} génération **uniquement**). La prescription de TRUVADA en PrEP ne pourra être faite qu'après vérification des résultats de la sérologie qui doit être négative.
- rechercher des signes/ symptômes évocateurs de primo-infection VIH et la notion de rapports sexuels à risque au cours du dernier mois. **Dans ces cas, il convient de reporter d'un mois le début de la PrEP** après avoir vérifié la séronégativité au VIH compte-tenu de la fenêtre sérologique qui est habituellement d'une vingtaine de jours, la fenêtre sérologique étant le délai entre la contamination et l'apparition des anticorps.

Pendant le traitement :

- contrôler la sérologie VIH des sujets de façon régulière tous les 3 mois selon une procédure standard reposant sur la réalisation d'un test ELISA combiné de 4^{ème} génération **uniquement**.

En cas de séroconversion VIH au cours du traitement par TRUVADA dans la PrEP, une fiche spécifique de séroconversion devra être remplie (en annexe II du protocole de suivi). Il conviendra de faire un génotypage de résistance au VIH et revoir la prise en charge du patient. Par ailleurs, ne pas oublier de faire une déclaration obligatoire d'infection à VIH sur formulaire CERFA.

A noter que si la séroconversion est liée à une mauvaise observance du TRUVADA en rapport avec un problème de tolérance, alors il faudra également faire une déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être dû à un médicament au CRPV dont vous dépendez géographiquement (formulaire CERFA en annexe VI du protocole de suivi).

- Infections sexuellement transmissibles

TRUVADA n'a aucun effet sur la prévention des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Compte-tenu de l'augmentation récente de nouvelles contaminations par le VIH et les autres IST (infections à gonocoque, à chlamydiae, syphilis) et de l'absence d'efficacité de TRUVADA sur la prévention des IST autre que l'infection à VIH (contrairement aux préservatifs), **il est recommandé :**

Avant l'instauration du traitement :

- de dépister une IST et de la traiter le cas échéant.

Pendant le traitement :

- de poursuivre le dépistage régulier des IST et d'instaurer un traitement le cas échéant.

- **Infection par le VHB**

Il existe un risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite à l'arrêt de TRUVADA chez les sujets présentant une hépatite chronique B active (ou infectés par l'hépatite B). Par conséquent, **il est impératif** :

Avant l'instauration du traitement :

- de réaliser un dépistage systématique de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs),
- de recommander la vaccination aux sujets non immunisés.
- d'adresser le sujet à un spécialiste pour avis et prise en charge s'il a une sérologie positive, et une hépatite chronique B active. **Chez ces sujets, le schéma de prise non continu est contre-indiqué,**

Pendant le traitement :

- de contrôler régulièrement le statut sérologique B d'un sujet non immunisé.

Toxicité rénale du ténofovir disoproxil fumarate

Le profil de sécurité d'emploi de TRUVADA est principalement caractérisé par une toxicité rénale associée au ténofovir DF. En effet, des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir DF chez les patients infectés par le VIH. De plus, les études de cohorte dans la population VIH (telles que les cohortes EuroSIDA ou D.A.D) ont identifié le ténofovir DF comme étant un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique.

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

Compte-tenu de cette toxicité rénale, **il est recommandé** :

Avant d'initier le traitement:

- D'évaluer la créatininémie et la clairance de la créatinine du sujet :
 - o Si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min ou en cas de signes de tubulopathie, TRUVADA ne doit pas être initié.
 - o Si la clairance de la créatinine est comprise entre 50 et 80 ml/min, la prudence est recommandée ; il convient de s'assurer de l'absence de pathologies sous-jacentes qui pourraient altérer la fonction rénale avant d'initier TRUVADA en PrEP et de renforcer la surveillance de la fonction rénale, le cas échéant.

- De s'assurer que le sujet n'est pas traité par ailleurs par des médicaments néphrotoxiques ou par des AINS (à forte dose ou association de plusieurs AINS).
- D'informer les sujets sur la potentialisation du risque d'altération de la fonction rénale en cas de prise concomitante d'AINS (y compris en automédication)

Pendant le traitement:

- De surveiller la fonction rénale du sujet (créatininémie, clairance de la créatinine, phosphate sérique) après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite.
- De renforcer impérativement la fréquence de la surveillance rénale chez les sujets présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.
- En cas d'anomalie de la créatininémie ou des phosphates sériques, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine et un avis spécialisé en néphrologie est recommandé.

Critères d'arrêt:

- TRUVADA doit être interrompu chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou en cas de signes de tubulopathie
- L'interruption de TRUVADA s'impose en cas de dégradation progressive de la fonction rénale.

Grossesse- Allaitement

- **Grossesse**

Les données suivantes sont à prendre en considération dans le cadre d'une utilisation chez la femme enceinte ou en âge de procréer :

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou toxique pour le fœtus de TRUVADA. En clinique, l'analyse d'un nombre modéré de grossesses exposées à l'emtricitabine et au ténofovir DF (entre 300 et 1000 grossesses) n'a pas montré un risque accru de malformations ni une foetotoxicité pour les enfants exposés. Mais à ce stade, un éventuel effet du TRUVADA sur le rein et l'os fœtal en cas d'exposition prolongée ne peut être exclu.

Le TRUVADA dans la PrEP ne prévient pas la survenue d'une grossesse.

Compte-tenu de ces données, il est recommandé :

Avant d'initier le traitement chez une femme en âge de procréer :

- de rechercher une grossesse en cours,
- d'informer les femmes des données actuellement disponibles sur l'utilisation de TRUVADA au cours de la grossesse,

Pendant le traitement :

- de rechercher la survenue d'une grossesse,
- en cas de survenue d'une grossesse, la poursuite du TRUVADA devra être discutée avec la personne en fonction du rapport bénéfice/risque individuel.

En cas de survenue de grossesse sous traitement, le professionnel de santé devra contacter le CRPV dont il dépend et l'informer de cette grossesse.

- **Allaitement**

Chez les femmes non infectées par le VIH traitées par TRUVADA dans le cadre de la PrEP, TRUVADA est contre-indiqué en cas d'allaitement en raison de données limitées sur la toxicité de cette combinaison chez l'enfant allaité exposé via le lait maternel.

Effets indésirables

Les effets indésirables connus avec TRUVADA dans le cadre de l'AMM sont décrits dans le RCP (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php> pour le RCP et ses mises à jour éventuelles). Le profil de sécurité d'emploi du ténofovir DF est principalement caractérisé par une toxicité rénale. En effet, des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du ténofovir DF chez les patients infectés par le VIH. De plus, les études de cohorte dans la population VIH (telles que les cohortes EuroSIDA ou D.A.D) ont identifié le ténofovir DF comme étant un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique.

Les autres effets indésirables rapportés avec TRUVADA dans les essais cliniques et depuis sa commercialisation dans l'indication du traitement de l'infection à VIH, et qui sont donc potentiellement attendus chez les personnes recevant TRUVADA dans le cadre de la PrEP sont:

- **des troubles gastro-intestinaux** tels que des nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences
- **des troubles généraux** tels que des maux de tête, des vertiges, de la fatigue, des insomnies ou des rêves anormaux
- **des affections cutanées** telles que des éruptions cutanées, prurit ou une dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation),
- **des réactions allergiques**, avec possibilité d'angioedème ou urticaire
- **des troubles osseux** : diminution de la densité minérale osseuse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) L'ostéomalacie est liée à l'atteinte tubulaire rénale.
- **une acidose lactique** (excès d'acide lactique dans le sang), une stéatose hépatique
- **au niveau biologique**, il peut y avoir une augmentation de la créatine kinase, une neutropénie, une hypertriglycémie, une augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine ou de l'amylase pancréatique.

Déclaration des effets indésirables :
--

Si le sujet présente un effet indésirable lié au traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP, une déclaration d'effet indésirable devra être réalisée immédiatement au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) **en indiquant que le sujet est sous RTU**. En effet, il est rappelé que tous les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement au CRPV dont ils dépendent, tout effet indésirable dont ils ont connaissance, suspecté d'être dû au médicament.

Les modalités de déclaration des effets indésirables sont disponibles en annexe VI du protocole de suivi (formulaire CERFA https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do)

Conditions de prescription et de délivrance

La prescription de TRUVADA dans le cadre de cette RTU est réservée aux **médecins hospitaliers et aux médecins exerçant dans les CeGIDD** (Centres Gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles), **expérimentés dans la prise en charge de l'infection au VIH**.

Le traitement par TRUVADA en PrEP sera prescrit pour une durée de 1 mois maximum pour la prescription initiale, puis par période de 3 mois maximum.

L'ordonnance doit porter la mention « Prescription sous RTU ».

Les modalités de dispensation de TRUVADA dans le cadre de cette RTU sont les mêmes que celles de l'AMM, à savoir en pharmacies hospitalières ou en officines de ville.

Modalités de suivi

Compte-tenu de ce qui précède, l'instauration d'un traitement par TRUVADA en PrEP requiert un suivi particulier des sujets traités **visant à s'assurer de son observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement**.

Les consultations de suivi seront effectuées à la fin du 1^{er} mois de traitement puis tous les 3 mois jusqu'à l'arrêt de TRUVADA en PrEP.

Ce suivi permettra :

- de vérifier l'absence de séroconversion au VIH (sérologie VIH),
- de vérifier l'observance au traitement,
- de rechercher des effets indésirables de TRUVADA (interrogatoire, bilan sanguin rénal...) et de faire une déclaration d'effet indésirable au CRPV le cas échéant (voire formulaire CERFA en Annexe VI du protocole de suivi) y compris en cas de séroconversion VIH (situation qui correspond à une absence d'efficacité du traitement).
- de dépister d'éventuelles IST et co-infections au VHB/VHC
- de déclarer les éventuelles grossesses au CRPV
- et d'informer à nouveau le sujet sur les méthodes de prévention du VIH.

- **Récapitulatif des modalités pratiques d'initiation et de suivi**

La fiche d'initiation en **Annexe I** précise l'ensemble des informations à fournir à la personne avant d'instaurer un traitement par TRUVADA en PrEP.

Les examens/ bilans biologiques à effectuer sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Examens biologiques	Avant Initiation de TRUVADA dans la PrEP	Suivi (1 mois après initiation puis ensuite tous les 3 mois minimum)
Créatinémie	X	X*
Clairance créatinine estimée	X	X*
Phosphates sériques	X	X*
Sérologie VIH	X	X
Sérologie VHB	X	**
Sérologie VHC	X	**
Dépistage des IST	X	**
Recherche d'une grossesse	X	X

*Suivi de la fonction rénale après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite. La fréquence de la surveillance rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

**Test à pratiquer une fois par an ou en cas d'indication clinique

Annexe VI

Déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament

**Pour les professionnels de Santé et les patients
Formulaire de déclaration d'effet indésirable**

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité Nom (3 premières lettres) [][][] Prénom (première lettre) [] Sexe ☐ F ☐ M Poids [] kg Taille [] m		Date de Naissance Jour [] mois [] année [] Ou Age [] ans		Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : ☐ par le nouveau-né ☐ directement ☐ via l'allaitement ☐ par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s) <i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i> ☐ par le père		Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)																																																		
Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Médicament</th> <th>Voie d'administration</th> <th>Posologie</th> <th>Début d'utilisation</th> <th>Fin d'utilisation</th> <th>Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>									Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant	1							2							3							4							5							6						
	Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant																																																		
1																																																								
2																																																								
3																																																								
4																																																								
5																																																								
6																																																								
En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vaccin, indiquer leurs numéros de lot Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____																																																								
En cas d'administration associée de produits sanguins labiles <i>préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot</i> Déclaration d'hémovigilance : oui ☐ non ☐																																																								
Effet Département de survenue [][] Date de survenue Jour [] mois [] année [] Durée de l'effet [] ans Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i>		Gravité ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ☐ Incapacité ou invalidité permanente ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès ☐ Anomalie ou malformation congénitale ☐ Autre situation médicale grave ☐ Non grave			Evolution ☐ Guérison ☐ sans séquelle ☐ avec séquelles ☐ en cours ☐ Sujet non encore rétabli ☐ Décès ☐ dû à l'effet ☐ auquel l'effet a pu contribuer ☐ sans rapport avec l'effet ☐ Inconnue																																																			

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

**Formulaire de signalement-patient
d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :
guide d'utilisation**

Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement.

L'ANSM a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire. De même, si vous le souhaitez, vous pouvez prendre contact avec une association de patients agréée.

1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

- Nom du médicament suspecté :

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.).

Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

Par exemple : *Médic 500 mg, comprimés*

- N° de lot :

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

- Mode d'utilisation et dose utilisée :

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

- Dates de traitement : début et fin d'utilisation

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez à minima la durée d'utilisation.

- Motif de l'utilisation :

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

- Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable, qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie. Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;
- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.).

Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des événements dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisiez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.

Date . | | | | | | |

- Ce formulaire est destiné à recueillir des informations sur tout effet indésirable, c'est-à-dire toute manifestation nocive non voulue, que vous suspectiez d'être liée à la prise d'un médicament.
- Il est fortement recommandé de vous rapprocher du professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le médicament, ou encore de celui qui a constaté l'événement indésirable, ceci pour l'informer de votre démarche et, le cas échéant, qu'il puisse confirmer l'effet indésirable et vous conseiller sur la conduite à tenir.
- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (coordonnées au verso).
- Afin que votre signalement puisse être évalué au mieux, il est important d'y joindre toute copie de pièce médicale se rapportant à l'effet indésirable (résultats d'examen, compte rendu d'hospitalisation etc.).
- Il est important d'indiquer au verso de cette fiche les coordonnées du professionnel de santé, que le CRPV, s'il le juge utile, pourra contacter pour obtenir des informations médicales complémentaires nécessaires au traitement de votre signalement.

MEDICAMENT SUSPECTE ¹

Nom	N° lot	Mode d'utilisation (voie nasale, application sur la peau...)	Dose utilisée /jour	Début d'utilisation (jj/mm/aa)	Fin d'utilisation (jj/mm/aa)	Motif de l'utilisation

AUTRE(S) MEDICAMENT(S) UTILISE(S) SIMULTANEMENT ¹

1 : si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une feuille annexe

EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S)

Description de l'événement indésirable et de son évolution :

Date des 1^{ers} symptômes de l'événement indésirable (jj/mm/aa) | | | | | | | | |

Délai d'apparition : après la 1^{ère} utilisation du produit suspecté : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)
ou après la dernière utilisation : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)
Durée de l'événement indésirable : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)
(Barrer les mentions inutiles)

Evolution : ☐ Guérison Si oui, préciser la date : | | | | | | | | ☐ Séquelles ☐ Non rétabli ☐ Autre :

Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi,...) :
☐ NON ☐ OUI : préciser :

S'il s'agit d'un nouveau-né, le médicament a été pris :

☐ par le nouveau-né ☐ par la mère durant la grossesse ☐ par la mère lors de l'allaitement

PERSONNE AYANT PRESENTE L'EFFET INDESIRABLE

Nom : Prénom :
Date de naissance : [][][][][] (jj/mm/aa) Age : [][][]an(s) Sexe : ☐ M ☐ F
Adresse :
Code Postal : [][][][] Commune :
E-mail :@..... Téléphone : | | | | |