

Paris, le 5 octobre 2012

Madame Dominique Costagliola
Comité Indépendant Ipergay

Madame la présidente,

Nous nous permettons de vous interpellier en tant que président de l'association WARNING, représentant de l'association Keep Smiling, président de la commission santé de la Fédération Nationale LGBT, trois représentants d'associations membres du comité associatif, à propos de l'essai Ipergay. Depuis le démarrage de l'essai et en particulier depuis la conférence internationale sur le VIH/sida qui s'est déroulée fin juillet 2012 à Washington DC de nouveaux éléments sont apparus ; ceux-ci questionnent potentiellement la sécurité des volontaires qui participent à l'essai. Nous souhaitons partager avec les membres du Comité Indépendant ces nouvelles informations et vous demander de réexaminer le design de l'essai IPERGAY.

Nous ne reprendrons pas les éléments concernant l'essai IPERGAY et la PreP (*Pre Exposure Prophylaxis*) que vous connaissez déjà.

Les diverses communications présentées à Washington ont établi que la PreP quotidienne de TRUVADA® avait une efficacité scientifiquement démontrée et qu'elle était maintenant largement reconnue par les experts. **En conséquence, depuis que l'essai Ipergay a été validé, les décisions suivantes ont été prises :**

- 1) Le 16 juillet 2012, la Food and Drug Administration a validé **la modification de l'AMM¹ de TRUVADA®** pour autoriser son usage quotidien à titre d'outil supplémentaire de prévention de l'infection à VIH/sida chez les personnes exposées au risque de contamination.
- 2) Le Conseil National du Sida a rendu public en juin 2012² un avis concernant la PreP dont voici un extrait « Les résultats d'essais disponibles montrent que la PreP combinée à la promotion des moyens classiques de protection (promotion de l'usage du préservatif, counseling, dépistage du VIH, dépistage et traitement des IST) **permet de réduire significativement le risque d'acquisition du VIH chez des personnes fortement exposées au risque par rapport à la seule promotion des moyens**

¹ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>

² http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/Synthese_avis_PrEP_V7.pdf



classiques. La PrEP est en un cela un outil supplémentaire de réduction des risques permettant de compléter la palette des outils de prévention et non de se substituer aux autres outils. »

- 3) L'OMS a publiée en juillet 2012 des recommandations quant à l'usage de la PrEP chez les personnes exposées au risque d'infection par le VIH/sida³ qui propose « ***Clinical trials of daily oral PrEP for uninfected individuals have shown evidence of effectiveness (4–6)***⁴. *These clinical trials have focused on two regimens, (i) a daily fixed-dose combination of 300 mg tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and 200 mg emtricitabine (FTC) and (ii) 300 mg of TDF alone. The safety of these regimens has been established in these effectiveness trials (4–6), through their use as therapeutic agents in the treatment of AIDS and in a safety trial in uninfected people (7)*⁵. *Trials of additional drugs for PrEP and different modes of administration are now starting. **Although the evidence of effectiveness is strong**, it remains unclear how PrEP may best be implemented and scaled up in settings where its use might be most beneficial.* »

Nombre d'autres prises de position ont confirmé l'efficacité de TRUVADA® en prise quotidienne comme outil de prévention supplémentaire aux stratégies actuellement utilisées. Celles-ci ont déjà fortement influencé le design d'un essai anglais de PrEP qui vient de démarrer (essai PROUD, *Early vs. deferred PreP in MSM*).

De fait, les participants à l'essai Ipergay ont été recrutés sur la base d'un argumentaire expliquant que l'efficacité de la Prep en continu n'était pas démontrée et leur consentement a été acquis sur cette base.

Pour avancer dans l'argumentation, nous reprenons ici, **l'article 32 de la déclaration d'Helsinki (2008)** : « les bénéfiques, les risques, les inconvénients, ainsi que **l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée**, sauf dans les circonstances suivantes :

- L'utilisation de placebo, ou le fait de ne pas administrer de traitement, est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée ; ou
- l'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices

³ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75188/1/9789241503884_eng.pdf

⁴ Grant R et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(27):2587–2599 ; Baeten JM et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *New England Journal of Medicine*. Published online ahead of press 11 July 2012, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108524> ; Thigpen MC et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *New England Journal of Medicine*. Published online ahead of press 11 July 2012. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110711>

⁵ Peterson L et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clinical Trials*, 2007, 2(5):e27.



graves ou irréversibles. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option. »

Ainsi au vu du consensus qui se dégage autour de la PreP en prise quotidienne mis au regard de l'article 32 de la déclaration d'Helsinki nous souhaitons interpeller le Comité sur la mise en danger des volontaires qui sont tirés au sort dans le bras placebo. Nous interpellons aussi le Conseil National du Sida ainsi que le Comité de protection des personnes.

La question scientifique de l'essai IPERGAY ne demeure pas moins pertinente: évaluer la prise intermittente de TRUVADA® est nécessaire **mais questionnons ici la nécessité de maintenir le bras placebo**. Il nous semblerait pertinent de réfléchir à d'autres méthodologies pour comparer par exemple la non-infériorité de cette nouvelle stratégie (prise intermittente). Si cela n'était pas possible, il conviendrait de profiter du dispositif IPERGAY pour évaluer la mise à disposition "en condition réelle" de TRUVADA® auprès de volontaires pour anticiper les bonnes conditions d'une diffusion plus large de ce médicament, dans cette indication.

Nous sommes sincèrement attachés à contribuer à cette recherche mais les nouvelles récentes nous mettent dans une situation inconfortable. Nous n'avons plus le sentiment que les participants à l'essai Ipergay sont dans des conditions de sécurité suffisante. Nous avons compris que l'incidence de l'infection à VIH/sida était importante chez les homosexuels et qu'elle avait été prise en considération pour démontrer l'efficacité de la prise intermittente vs. placebo. Ainsi, il est probable que plusieurs dizaines de volontaires deviendront séropositifs au VIH/sida dans l'essai dont un nombre certainement et largement plus important dans le bras placebo, d'autant plus si on tient compte de l'étude récente publiée par le Docteur Grant du Gladstones Institute (CA)⁶ indiquant une réduction du risque de 96% suivant une observance hebdomadaire au Truvada® au moins égale à 4 jours consécutifs/semaine.

Est-il, au regard des nouvelles informations, éthiquement acceptable de laisser s'infecter des dizaines de volontaires alors que vous savez qu'il existe un outil de prévention supplémentaire efficace (TRUVADA® en prise quotidienne) et que vous pourriez apporter un peu plus de protection aux volontaires en encourageant la modification du design de l'essai ? Nous souhaitons obtenir l'avis du Comité Indépendant sur ce point.

En restant à votre disposition, veuillez croire en l'expression de nos meilleurs sentiments,

Georges Sidéris Président WARNING

Dominique Ganaye, président de la commission santé de la Fédération Nationale LGBT

Iliès Kharbouch, représentant de l'association Keep Smiling au comité associatif de l'essai Ipergay

CC : Le directeur de l'ANRS, le CPP, le CNS et l'ANSM

⁶ <http://www.ucsf.edu/news/2012/09/12701/study-undercores-truvadas-potency-preventing-transmission-hiv>

