

Réponse à la demande du Comité Associatif sur l'essai ANRS IPERGAY.

Suite à la demande du Comité Associatif, les investigateurs ont mis en place une information auprès des participants afin d'expliquer le déroulement des événements ayant conduit à une saisine publique des instances de l'essai IPERGAY par l'ANRS.

Cette saisine avait pour but de rediscuter de la pertinence de l'essai ANRS Ipergay après l'avis de la FDA qui a approuvé le 16 Juillet 2012 l'utilisation du Truvada® pour réduire le risque de contamination par le VIH chez les sujets non infectés à risque.

Le Comité Associatif a également demandé au Conseil Scientifique de préparer une information sur les études envisageables permettant d'évaluer une stratégie de PrEP orale intermittente.

Quels sont les autres schémas potentiels :

Les autres schémas d'évaluation de l'efficacité d'une stratégie de PrEP orale intermittente pourraient être :

- 1) De comparer une stratégie de PrEP orale intermittente à une stratégie sans PrEP, bien entendu avec des mesures de prévention adéquates dans les deux bras. Une stratégie comparative en ouvert (à la différence de l'étude actuelle qui est en double-aveugle contre placebo) aurait l'avantage pour les participants de savoir quel traitement ils reçoivent.

L'inconvénient de ce type d'étude en ouvert est que, tout d'abord, la fiabilité des résultats, sur le plan scientifique, est moins bonne que dans un essai en double-aveugle contre placebo, car il existe un certain nombre de biais liés, pour les participants, à la connaissance du traitement qu'ils reçoivent. En effet, on ne peut exclure que la connaissance du traitement entraîne une modification du comportement des participants : plus de précautions prises chez les volontaires qui ne reçoivent pas PrEP, et au contraire, une conduite plus à risque chez ceux qui se croient protégés avec la PrEP et un risque paradoxal d'augmenter le nombre de contaminations par le VIH. Cette modification des comportements peut donc conduire à biaiser les résultats et leur interprétation.

Par ailleurs, on ne peut exclure des échanges de traitement entre les participants des deux bras de l'essai qui seront rendus plus faciles par la connaissance des traitements reçus, avec les risques d'effets indésirables chez des sujets qui ne seront pas surveillés pour ces risques.

Enfin, un autre inconvénient de ce type d'étude est que les volontaires randomisés dans le bras absence de PrEP risquent d'abandonner l'étude n'étant pas suffisamment motivés pour continuer l'essai, et ceci entraînerait également des biais d'interprétation des résultats. Ce schéma ne présenterait pas par ailleurs d'avantage en terme de faisabilité car le nombre de volontaires à étudier serait identique.

En revanche, la présence d'un double-aveugle et d'un placebo permet d'assurer la fiabilité des résultats et leur validité scientifique qui les rendent indiscutables. Par ailleurs, cela permet d'apprécier, de façon non biaisée les effets indésirables liés au traitement, sans biais de déclaration, effets qui seraient potentiellement plus importants si les volontaires avaient connaissance du traitement qu'ils recevaient, ou au contraire, moins importants s'ils ne reçoivent pas de traitement.

Or l'évaluation précise des effets indésirables d'un traitement pris par des gens en bonne santé et cela potentiellement pendant plusieurs années est bien entendu cruciale.

- 2) Une autre stratégie serait de comparer un traitement intermittent à un traitement continu. Dans ce type de schéma, il ne peut pas y avoir de double-aveugle car on évalue deux schémas identiques avec, simplement, une différence d'observance. Il s'agirait là non pas d'un essai de supériorité comme dans le cas précédent, mais d'un essai de non-infériorité où on veut démontrer que la stratégie intermittente est au moins aussi efficace que la stratégie continue. L'inconvénient majeur de ce type de stratégie est celui de la faisabilité, car il faudrait près de 20 000 participants (au lieu des 2 000 prévus) pour arriver à conclure.

Par ailleurs, ce type d'étude fait le postulat que la PrEP est efficace puisqu'elle est évaluée dans les deux bras, hors il nous semble aujourd'hui que la démonstration définitive de l'efficacité de la PrEP n'est pas faite, et en particulier chez les volontaires homosexuels. En effet une seule étude est disponible avec un niveau d'efficacité modérée dans un contexte qui est différent de celui de l'étude Iprex puisque l'étude a été principalement réalisée dans les pays du sud, en Thaïlande, Afrique du Sud et Amérique du Sud.

Enfin, ce type d'étude est également biaisée par le fait que le volontaire sachant qu'on évalue un traitement intermittent, pourrait, dans le bras de traitement continu, envisager plus facilement des prises de traitements irrégulières ; de même, les volontaires randomisés dans le bras intermittent pourraient être inquiets de ce schéma, et plutôt envisager un traitement continu.

De plus, les volontaires recevant un traitement qu'ils pensent actif dans les deux bras risquent d'augmenter leurs conduites à risque et donc de contamination par le VIH, ce qui pourrait effacer le bénéfice potentiel de la PrEP.

Au final, les stratégies dans les deux bras risquent d'être très voisines en termes d'efficacité (puisque la prise de traitement va être très voisine et la désinhibition des comportements également) ce qui va biaiser les résultats vers la démonstration d'une non-infériorité, alors que l'on n'aura pas la certitude que ni l'une ni l'autre des deux stratégies permette véritablement de réduire le risque de contamination par le VIH.

- 3) Une autre possibilité serait également d'envisager une étude à trois bras comparant un bras de traitement intermittent, un bras de traitement continu et un bras sans PrEP. Là encore, la faisabilité est un obstacle majeur dans la mesure où le nombre de volontaires à inclure serait encore plus élevé que dans les cas précédents. De plus les biais cités plus haut resteraient présents.
- 4) On peut envisager, enfin, des études pilotes non comparatives. Ces études ont l'inconvénient majeur d'admettre l'efficacité des PrEP, efficacité qui ne nous semble pas aujourd'hui établie et qui est à la base de l'essai ANRS IPERGAY, surtout dans un essai en « ouvert » où les participants risquent de modifier leur comportement et de s'exposer plus volontiers au risque de contamination en réduisant leur utilisation du préservatif.

Dans l'essai ANRS Ipergay, où le double-aveugle et le placebo permettent de rappeler aux participants, que ne sachant pas ce qu'ils reçoivent, ils doivent renforcer leurs autres moyens de prévention du VIH, nous souhaitons évaluer si une PrEP à la demande chez les homosexuels masculins en Europe apporte un bénéfice additionnel à celui conféré par les méthodes de prévention déjà disponibles.

Les modalités de la PrEP dans cet essai correspondent également mieux à la façon dont la PrEP serait prise si elle était disponible car il est peu vraisemblable qu'une prise régulière continue soit réaliste, et l'évaluation d'une PrEP intermittente est essentielle. En effet des études pilotes observationnelles ne permettraient pas d'avoir une idée de l'efficacité de la PrEP mais permettraient seulement de mesurer l'observance du traitement, et d'apprécier les comportements sexuels des personnes recevant cette PrEP sans pouvoir les comparer à ce qu'ils seraient en l'absence PrEP Cette comparaison sera en revanche possible dans Ipergay, car si l'efficacité de la PrEP était démontrée dans la phase de double-aveugle, les participants recevraient alors la PrEP en ouvert et la modification de leur comportement serait analysée de même que l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles, un bon marqueur des conduites à risque.

Tous ces schémas d'essais ont été discutés longuement avant le démarrage de l'essai ANRS IPERGAY et avant-même les résultats des essais Iprex, CAPRISA et de tous les autres essais de PrEP, y compris ceux dont les résultats viennent d'être publiés dans le numéro de juillet du *New England Journal of Medicine*. Il nous avait semblé alors que si les essais de PrEP orale continue démontraient un certain niveau d'efficacité, il serait nécessaire d'évaluer d'autres schémas et notamment la PrEP intermittente. Cette PrEP intermittente pourrait s'avérer aussi efficace que la PrEP continue, voir potentiellement plus efficace. Il sera d'ailleurs possible de comparer les niveaux d'efficacité observés dans l'essai ANRS IPERGAY par rapport à ceux de l'essai Iprex puisque ces deux essais se comparent à un bras sans PrEP.

La décision de la FDA n'est pas basée sur des éléments nouveaux depuis le démarrage de l'essai ANRS IPERGAY et ne modifie donc en rien, de notre point de vue, la pertinence scientifique du projet. Elle pourrait affecter, cependant, sa faisabilité en terme de recrutement, mais il paraît important d'informer la communauté que les données d'efficacité des essais de PrEP sont discordantes selon les études, selon les contextes, et que la nécessité d'études supplémentaires est essentielle. Cela a d'ailleurs été rappelé par *The position Statement* des Anglais\*, ainsi que dans les rapports du CNS et du groupe experts sur l'infection par le VIH (groupe YENI). Cela a également fait l'objet récemment d'un éditorial du *Lancet* considérant qu'il existait encore un certain nombre de questions non résolues dans la PrEP et que de nouvelles données étaient essentielles.

Enfin dans l'éditorial du *New England Journal of Medicine*\*\* (juillet 2012) qui accompagne la publication de 3 essais de PrEP, la nécessité d'études supplémentaires de PrEP est encore soulignée afin de permettre une meilleure compréhension de l'efficacité et de la tolérance des PrEP et de s'assurer que la PrEP n'encourage pas à une réduction de l'utilisation du préservatif.

Il nous semble donc au total que le schéma de l'essai ANRS Ipergay, randomisé en double-aveugle contre placebo reste la meilleure façon d'évaluer de façon rigoureuse une PrEP intermittente, et les données récentes des essais publiés ne font que renforcer la nécessité d'études complémentaires chez les HSH, en favorisant l'évaluation d'une stratégie qui devraient être associée à une meilleure observance du traitement que celle d'une PrEP à prendre en continu.

\*McCormack S, Fidler S, Fisher M - *International Journal of STD AIDS* 2012 23 : 1-4

\*\*Cohen MS and Baden LR *Preexposure prophylaxis for HIV – Where do we go from here?* *NEJM* July 12, 2012 (online)