

## Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

**Evaluation de : <Symtuza®>**

**Indication(s) du médicament concerné : < Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (agés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg). L'utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique**

>

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Nom et adresse de l'association :

Collectif interassociatif TRT-5  
Tour essor, 14 rue scandicci  
93500 Pantin

### 1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).

Les aspects de la vie avec le VIH sont bien documentés par une recherche abondante. De nombreuses informations et études scientifiques ou associatives faites auprès des Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH), permettent d'objectiver finement leur qualité de vie ( en particulier les Enquêtes *VESPA* de l'Agence Nationale de Recherches sur le sida et les hépatites).

Pour répondre à ce questionnaire nous avons colligé les informations scientifiques portées à notre connaissance par de nombreux mandats dans des conseils scientifiques et de cohortes et ainsi mettre en exergue les aspects qui nous semblent essentiels à prendre en compte pour l'évaluation du médicament.

Le TRT-5 suit de près l'actualité de la recherche et les résultats d'essais dont certains nous sont présentés par les laboratoires pharmaceutiques. Nous utilisons également, les dossiers disponibles sur le site de l'EMA pour avoir des résultats d'études poolés.

Les témoignages pouvant apparaître dans le questionnaire sont issus de nos réseaux et des médias (sites internet des associations et du TRT-5) mis à disposition des PVVIH pour s'exprimer.

## **Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.**

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

Les membres du TRT-5 et la coordination ont participé activement à l'élaboration de cette contribution

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

Aucune aide extérieure n'a été reçue si ce n'est la participation des associations membres du TRT-5 via leurs représentants associatifs.

### **2. Impact de la maladie / état de santé**

**2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?**

**2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?**

Vivre avec le VIH c'est encore, aujourd'hui, vivre avec une incertitude de santé importante et des contraintes évolutives liées à l'état de santé, aux traitements ainsi qu'aux impacts multiples dans les différents aspects de la vie (vie sociale, vie scolaire ou professionnelle, vie affective et sexuelle). Les conséquences de l'infection par le VIH sont toutefois très différentes selon les personnes, le moment et les conditions dans lesquelles a été découverte l'infection. Ces impacts peuvent varier de manière importante en fonction :

- de facteurs personnels : âge de survenue, phase du parcours biographique ; consommations (tabac, alcool, autres), observance ;
- de la survenue de comorbidités ;
- de l'environnement (en particulier contexte social) et du contexte relationnel, familial et affectif ;
- de la phase évolutive de l'infection, c'est-à-dire du stade de l'infection lors de la découverte de la séropositivité, qui peut aller de la phase de primo-infection au stade sida ;
- de la période dans le développement historique de l'épidémie et de la mise en place des traitements, en particulier de la date de la découverte par rapport à la césure que représente l'arrivée des multithérapies ou celle de médicaments moins contraignants.

Les manifestations de l'évolution de l'état de santé sont très variables et peuvent affecter ponctuellement ou durablement la qualité de vie :

- générales (fièvre, sueurs, perte de poids, asthénie, fatigabilité , anorexie...) ;
- allergiques et d'hypersensibilité ;
- sanguines (thrombopénie<sup>1</sup>, leucopénie<sup>2</sup>, anémie...) ;
- respiratoires (toux, dyspnée<sup>3</sup>...) ;
- neurologiques (céphalées<sup>4</sup>, troubles de l'équilibre ou de la coordination, paresthésies<sup>5</sup>, douleurs neuropathiques<sup>6</sup>, crises épileptiques<sup>7</sup>, déficit moteur ou sensitif...) ;

<sup>1</sup> Diminution du nombre de plaquettes dans le sang.

<sup>2</sup> Diminution du nombre de globules blancs dans le sang.

<sup>3</sup> Difficulté à respirer.

<sup>4</sup> Douleurs de la tête, quelle que soit leur cause.

## **Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.**

- psychiques et cognitives (troubles de la personnalité, confusion, désorientation, troubles mnésiques, difficultés d'attention et de concentration, lenteur d'idéation, dépression, troubles de la libido...);
- digestives (troubles sphinctériens, diarrhées, nausées, vomissements...);
- rhumatologiques (myalgies, arthralgies...);
- cutanées ou muqueuses (éruption cutanée, ulcérations buccales ou génitales, lipodystrophie<sup>8</sup> de type lipoatrophie – entraînant un aspect émacié – ou lipohypertrophie – avec par exemple augmentation de la masse graisseuse du ventre ou de la nuque...);
- sensorielles (troubles visuels...) ...

Comme indiqué *supra* **l'état inflammatoire chronique présent chez les personnes vivant avec le VIH est à l'origine d'une augmentation de la comorbidité.** Cet état peut être à l'origine de multiples pathologies associées retrouvées dans cette population avec une fréquence plus importante, voire une survenue plus précoce, que dans la population générale, du fait :

- de la possibilité de développement de l'infection sur un terrain déjà pathologique ou prédisposé à une ou des pathologies,
- des conduites addictives associées,
- d'un risque important de développement de différentes maladies non transmissibles aussi bien sur le plan physique (notamment, et de manière non exhaustive, une pathologie cardiovasculaire, une atteinte rénale chronique, une atteinte osseuse avec ostéoporose, un diabète, une maladie respiratoire chronique, une affection cancéreuse...) que sur le plan psychique (dépression, anxiété, troubles cognitifs...).

**Les personnes vivant avec le VIH présentent couramment des co-infections<sup>9</sup>, plus particulièrement avec les hépatites B et C ou la tuberculose, mais aussi avec d'autres IST<sup>10</sup> (syphilis, papillomavirus, gonococcie...). Cela est lié aux modes de transmission proches et aux dynamiques de transmission (incidence et prévalence) au sein des populations clés de l'épidémie de VIH. Dans les **co-infections avec les virus des hépatites, 30% des PVVIH, nécessitent le recours aux AAD, qui peuvent être sources d'effets indésirables, en plus de ceux du traitement ARV et qui impactent eux aussi la qualité de vie.****

Aux manifestations cliniques de la pathologie elle-même affectant la qualité de vie s'ajoutent **les effets indésirables des prises en charges thérapeutiques.** Ainsi une personne débutant un traitement ARV peut avoir des diarrhées, des nausées, des maux de tête, de la fatigue ou un sommeil perturbé, etc.

Toutefois avec l'évolution des trithérapies, ces effets indésirables ont diminué (en fréquence et en intensité) voire sont absents chez certaines PVVIH. Dans la majorité des cas, ils disparaissent après quelques semaines et des médicaments peuvent être prescrits pour les limiter. **Néanmoins le début du traitement ARV est important et son impact sur la qualité de vie essentiel, il est nécessaire que le traitement ait l'adhésion de la personne.** Chez certaines personnes, les effets indésirables peuvent se prolonger, on a alors recours à l'éventail thérapeutiques qui permet des switchs vers d'autres stratégies mieux tolérées.

---

<sup>5</sup> Trouble du sens du toucher, regroupant plusieurs symptômes désagréables, mais non douloureux : fourmillements, picotements, engourdissements...

<sup>6</sup> Douleurs d'origine nerveuse.

<sup>7</sup> Dans ces situations, il est utile de se référer aux données du dossier technique *Épilepsies et handicap. Guide d'appui pour l'élaboration de réponses aux besoins des personnes présentant une épilepsie*, CNSA, septembre 2016.

<sup>8</sup> Perte ou mauvaise distribution du tissu adipeux.

<sup>9</sup> Infection simultanée par plusieurs agents pathogènes.

<sup>10</sup> Infections sexuellement transmissibles.

## **Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.**

A côté des effets indésirables à court terme qui ont diminué, **subsistent des effets des traitements à long terme**. La toxicité des traitements a été mise en évidence dès les premières trithérapies qui provoquaient de sévères effets (modifications corporelles, diarrhées, aggravations des problèmes cardiaques, etc.). Aujourd'hui elles consistent principalement en des toxicités rénales et/ou osseuses, des troubles neurocognitifs et des perturbations des paramètres lipidiques.

En première intention, même si la gamme d'ARV permet d'évincer des trithérapies, jugées toxiques, se pose le problème des personnes ayant peu d'alternatives thérapeutiques : celles ayant développé de multiples résistances, les insuffisants rénaux, les personnes co-infectées, etc. En 2017 la cohorte FHDH<sup>11</sup> suivant les PVVIH français démontre l'utilisation d'anciennes lignes de traitements.

**Ces toxicités à long terme sont très peu documentées dans les essais de l'industrie, il s'agit d'un écueil pour l'évaluation.** En effet les essais de phase IV ne sont pratiquement jamais menés et les observations en vie réelle peinent à être colligées lorsqu'elles ne servent pas la stratégie de développement de molécules.

**Selon le TRT-5, c'est cette connaissance fine des toxicités à long terme qui permet de juger de l'intérêt et du réel apport d'une thérapeutique évaluée.** Pour une pathologie devenue chronique, avec jusqu'à présent des stratégies de prises quotidiennes, il est nécessaire d'objectiver ces toxicités et de les mettre au premier plan de l'évaluation des nouvelles thérapeutiques.

**Aujourd'hui vivre avec le VIH, c'est rencontrer les troubles de santé relatifs au virus, aux effets des traitements, à court et à long terme, et c'est aussi connaître des difficultés dues à la persistance des discriminations.** En effet, il subsiste ce décalage paradoxal fort entre l'évolution rapide des traitements, et les changements qui en découlent dans la vie des personnes, et la lenteur du changement du regard de la société sur cette pathologie. De ce fait, qualifier exhaustivement les impacts sur la sphère sociale/relationnelle serait ambitieux tant ils sont multifactoriels. De manière générale les associations du TRT-5 témoignent de ces difficultés et déplorent que les discriminations à l'encontre des PVVIH persistent.

De nombreuses études montrent que ces discriminations sociales impactent différentes sphères et modifient les parcours de vie des PVVIH (rencontres, travail, etc.),<sup>12</sup>. Parfois de peur de se confronter à ces discriminations c'est la personne elle-même qui s'exclut des situations potentiellement discriminantes (relations intimes, vie professionnelle, etc.).

Parfois, lorsqu'elles sont manifestées par le personnel médical, les discriminations ont des impacts directs sur l'accès aux soins. L'enquête de l'Association AIDES sur les discriminations des dentistes auprès des patients PVVIH, fait état de stigmatisations intolérables<sup>13</sup> par ces praticiens.

Du fait de la forte stigmatisation les PVVIH privilégient souvent la discrétion dans la prise de leur traitement. Ces notions sont particulièrement importantes chez certaines populations, notamment les personnes en parcours de migration, qui vont privilégier des molécules combinées pour réduire le nombre de boîtes, etc. De ce fait **la réduction de la visibilité et la discrétion de la prise du traitement sont des notions à prendre nécessairement en compte lors de l'évaluation**. Cette question va être prégnante lorsque des molécules à longue durée d'action seront évaluées.

Les aspects d'une maladie chronique influent sur la qualité de vie. Prendre **un traitement quotidien, nécessite de privilégier la commodité de prise** (les combinaisons qui réduisent le nombre de comprimés à avaler, les *long acting* à venir, etc.) **Faciliter l'observance est**

---

<sup>11</sup> ANRS, Inserm

<sup>12</sup> Enquête ANRS- PARCOURS « Parcours de vie, VIH et hépatite B chez les migrants africains vivant en Ile de France »

<sup>13</sup> AIDES-Testing refus de soins – 4 juin 2015

## Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

important notamment chez les petits et jeunes patients qui font parfois preuve de défiance vis-à-vis du traitement à l'âge de l'adolescence<sup>14</sup>.

### 3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

**3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?**

**3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?**

Face à l'importance des traitements disponibles nous ne nous lancerons pas dans un exercice de description exhaustif mais nous nous arrêterons sur certains critères de ces thérapeutiques. Jusqu'alors le traitement qui prévaut est la prise orale et quotidienne de 3 molécules. Nous attendons de ce traitement quotidien qu'il respecte un certain nombre de critères énoncés ci-dessous :

- **Efficacité et contrôle de la CV :** Avec les années nous nous sommes dotés de thérapeutiques très efficaces dans le contrôle de la réplication virale et la restauration du système immunitaire : les antirétroviraux. Plusieurs classes existent; inhibiteurs non nucléotidiques, inhibiteurs de la protéase, etc. Aujourd'hui toutes les lignes thérapeutiques permettent, sauf échappement, de contrôler efficacement et durablement la charge virale et d'éviter le passage des patients au stade sida grâce à un rétablissement progressif de l'immunité. L'efficacité sur le virus étant atteinte d'autres critères de choix entrent en ligne de compte.
- **Amélioration de la tolérance et absence d'effets indésirables:** face à l'arsenal thérapeutique dont nous disposons il est nécessaire qu'il n'y ait pas d'effets indésirables devant être palliés par une autre médication. Nos associations se montrent sensibles tant aux déclarations d'effets indésirables dans les essais des firmes qu'à leurs méthodes de collecte et d'analyse. Des indicateurs de qualité de vie collectés dans les essais pourraient nourrir nos réflexions sur les effets indésirables déclarés.
- **Une moindre toxicité:** les premières générations d'ARV, ont eu des effets indésirables considérables. La réduction des toxicités est un enjeu fort du développement actuel de nouvelles molécules.
- **Une commodité de prise permettant d'agir sur la qualité de vie :** (facilité de prise, diminution du nombre de prise, diminution du nombre de comprimés, réduction de doses, nouvelle formulation, mode d'administration): Facilité et commodité de prise sont importantes : des comprimés trop gros, difficiles à avaler, non pelliculés ne facilitent pas les prises et l'observance d'un traitement.
- **Coût acceptable permettant au système de santé d'assurer une prise en charge équitable :** l'évolution du marché du médicament s'oriente vers une concentration des investissements de l'industrie pharmaceutique sur les innovations de niche qui concernent peu de personnes mais dégagent une forte valeur ajoutée pour le laboratoire. L'exemple des nouveaux traitements antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C ou des nouveaux traitements contre le cancer montrent que les prix élevés sont facteurs d'inégalités. Des critères d'accès sont mis en place pour retarder l'accès au traitement. Ainsi, même dans le cadre d'une prise en charge intégrale, les prix de ces médicaments créent un

<sup>14</sup> Dessine- Moi Un Mouton, 2017

## **Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.**

mécanisme inégalitaire. Nous défendons aussi une juste rémunération du médicament qui permette de soutenir le système de santé.

- **Des stratégies innovantes notamment à destination de populations clés ou en échecs thérapeutiques :** Nous favorisons les stratégies développées en faveur des publics clés (notamment population des usagers de drogues injectables).
- **Une stratégie de développement éthique** respectant l'accès à la molécule tout au long de son développement : La mise à disposition des molécules dans le cadre d'ATU nominative ou de cohorte est un point essentiel pour favoriser l'accès à des traitements innovants pour des personnes n'ayant pas d'autres options thérapeutiques.
- **La mise en œuvre de mesures d'accompagnement :** nous demandons que la commercialisation des molécules soit accompagnée des mesures de santé publique fortes.

### **4. Expériences avec le médicament évalué**

#### **4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation ?**

Nous n'avons pas d'expérience de ce médicament non commercialisé.

#### **4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?**

##### **Contrôle de la réplication virale et du rétablissement immunitaire**

Les essais cliniques montrent que pour les patients (VIH-1) déjà traités par les ARV et ayant une charge virale indétectable, avec le switch vers le Symtuza® (D/C/FTC/TAF), la charge virale reste indétectable à 48 semaines. Il n'y pas eu de développement de résistances ou de mutations génétiques, Le taux de rebond virologique est acceptable, l'hypothèse de non-infériorité comparant cette combinaison avec les molécules existantes, prises séparément, est validée. L'efficacité de Symtuza® est selon nous équivalente à celle de son comparateur.

##### **Amélioration de la tolérance** en visant l'absence d'effets indésirables

Peu d'amélioration de la tolérance attendue, car la biodisponibilité des principes actifs est la même que lorsque les patients prennent les molécules (Darunavir boosté, TAF/FTC) séparément. Nous nous attendons à retrouver les effets indésirables de classes sur la sphère digestive (selles molles, flatulences, diarrhées, etc.).

Cependant, le darunavir est ici boosté par du cobicistat (jusqu'alors la seule molécule boostée par le cobicistat est l'élvitégravir). Les personnes prenant darunavir sont habituées au ritonavir, ce changement pour le cobicistat est à soulever. Dans un premier temps, une pharmacovigilance est souhaitable pour déceler les interactions médicamenteuses avec le Symtuza® qui contient le TAF et le booster COBICISTAT.

Nous soulignons aussi les interactions pouvant survenir avec les « boosters », ici le cobicistat et les drogues récréatives comme l'ecstasy, le crystal meth, la kétamine et les benzodiazépines, ainsi qu'avec les médicaments contre la dysfonction érectile comme le Viagra. Il est nécessaire de pouvoir informer les personnes sur les interactions avec les drogues récréatives.

## **Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.**

### **Réduction de la toxicité**

L'apport de la substitution du TDF par le TAF est important. Le TAF aurait le bénéfice d'une néphrotoxicité plus faible que le TDF ainsi qu'un moindre effet sur la densité minérale osseuse à long terme. Ici, les études comparatives proposées par Janssen démontrent une toxicité égale entre TDF et TAF à 48 semaines. Une vigilance reste à maintenir sur le contrôle lipidique dans les bilans des usagers car le TAF entraînerait une légère hausse des valeurs lipidiques et du cholestérol. D'autant que non détectées ces anomalies de paramètres lipidiques participent à l'augmentation des risques cardiovasculaires, fait mis en exergue récemment au sein de la cohorte D : A : D<sup>15</sup> avec le darunavir.

### **Commodité de prise** permettant d'agir sur les aspects de vie avec une maladie chronique

Ce médicament STR, soit d'une seule prise par jour en posologie orale au cours d'un repas, est une simplification de prise qui permet de faciliter le traitement. Bénéfice évident pour les PVVIH poly médicalisées, ce STR participe à amélioration d'observance et de la qualité de vie des personnes. Soulignons aussi qu'il y a peu de STR disponible aujourd'hui, en ce qui concerne les traitements ARV de 2ème ligne.

### **Coût acceptable** permettant au système de santé d'assurer une prise en charge équitable

Au vu de l'intérêt en termes de commodité de prise évoqué ci-dessus, le TRT-5 juge que l'acceptabilité du coût est incontournable pour la prise en charge par le biais de la solidarité nationale.

### **Stratégies innovantes** pour des populations spécifiques

Cette nouvelle combinaison contenant un inhibiteur de protéase couplé à un booster et à des nucléosides est une opportunité pour les personnes séropositives ayant un VIH (séropositifs de longue date et/ou à VIH résistant), ou pour le traitement de la primo-infection. La haute barrière génétique apportée par le darunavir permet de limiter les résistances et mutations génétiques. Cela permettra enfin d'avoir accès à une thérapie en STR plus simple, avec prise d'1 seul comprimé/jour, facilitant l'observance.

La décision du switch vers le Symtuza® pourrait être proposée aux patients en tenant compte de leurs comorbidités (hépatites, diabète, dyslipidémies, insuffisance rénale) ou encore des désirs de grossesse. La place de Symtuza en tant que traitement ARV de 1ère ligne a été démontré récemment.

Nous portons également à votre connaissance notre intérêt pour évaluer ce STR en traitement post exposition.

### **Stratégie de développement éthique** respectant l'accès à la molécule tout au long de son développement

Notons la politique de la firme qui a rendu Symtuza accessible aux personnes nécessitant le STR via l'ouverture d'ATU nominative.

### **Mise en œuvre des mesures d'accompagnement nécessaires**

Symtuza nécessite de trouver sa place dans les recommandations actuelles du suivi des personnes séropositives au VIH. Les associations restent disponibles aux côtés des mesures des autorités sanitaires pour le signalement de problèmes survenus avec cette nouvelle combinaison.

---

<sup>15</sup> Ryom L, CROI 2017, Abs. 128LB

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

## Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

### 5. Information supplémentaire

*Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.*

### 6. Synthèse de votre contribution

Cette formulation nous semble particulièrement intéressante du fait de son efficacité et de sa haute barrière génétique. Aussi son conditionnement en STR agit favorablement sur la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH.

Tous ces critères nous permettent de soutenir la mise à disposition de Symtuza® en traitement et de l'envisager en traitement post exposition.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse [contact.contribution@has-sante.fr](mailto:contact.contribution@has-sante.fr) ou de nous appeler au 01 55 93 73 40 ou 01 55 93 73 72.