

## Notes sur les technologies de la santé

# Le maraviroc (Celsentri®) contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-1 multirésistant

### Sommaire

- ✓ Le maraviroc appartient à une nouvelle classe d'antirétroviraux qui bloquent l'entrée du VIH-1 dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> par le co-récepteur CCR5. Il est indiqué pour le traitement d'association chez les adultes déjà traités infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 résistant à plusieurs antirétroviraux.
- ✓ Les résultats de deux essais contrôlés et randomisés (ECR) indiquent que chez les patients ayant déjà été traités, le maraviroc, associé à un traitement de fond optimal (TFO), réduit significativement la charge virale (ARN du VIH-1) dans le sang en comparaison au TFO seul. Le nombre de patients chez qui la charge virale a baissé à un taux indétectable et le nombre de patients chez qui le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> a augmenté a aussi été significativement plus élevé chez les patients recevant le maraviroc.
- ✓ La plupart des patients chez qui le traitement par le maraviroc échoue présentent un changement du tropisme, passant du virus à tropisme CCR5 au virus à tropisme CXCR4, mais rien n'indique que la maladie évolue.
- ✓ Les effets indésirables du maraviroc ayant été signalés sont toux, fièvre, infections des voies respiratoires supérieures, rash, douleurs musculaires et articulaires, douleurs abdominales et hypotension orthostatique (étourdissements). Il n'y a pas eu de hausse significative des manifestations cardiovasculaires, de l'hépatotoxicité, des infections ou des tumeurs malignes par suite du traitement à court terme par le maraviroc. Plusieurs études de pharmacovigilance seront menées pour évaluer l'innocuité à long terme du maraviroc pour ce qui est de la fonction immunitaire, de la fonction hépatique, des tumeurs malignes, des manifestations cardiaques et des risques associés au changement du tropisme.
- ✓ Les résultats d'un essai en cours mené auprès de patients non prémédiqués semblent indiquer que le maraviroc pourrait ne pas être supérieur au traitement standard pour la suppression virale, mais qu'il pourrait augmenter significativement le nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>.

### Contexte

Le VIH infecte et détruit les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> pendant le processus de répllication<sup>1</sup>. À mesure que le virus se réplique, il se produit une déplétion progressive des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> qui cause une immunodéficience, soit le syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA. Malgré les progrès dans le domaine des antirétroviraux contre l'infection à VIH, l'épidémie du SIDA a fait 2,9 millions de victimes dans le monde entier en 2006<sup>2</sup>. Les personnes atteintes du SIDA sont exposées aux infections opportunistes causées par divers agents pathogènes (y compris *Pneumocystis jiroveci* et le cytomégalovirus) et à des tumeurs malignes par ailleurs rares (tel le sarcome de Kaposi)<sup>1</sup>. Une des difficultés majeures du traitement du VIH est l'apparition de souches virales moins sensibles aux antirétroviraux actuels. Il en résulte une répllication non contrôlée du VIH et une évolution de la maladie.

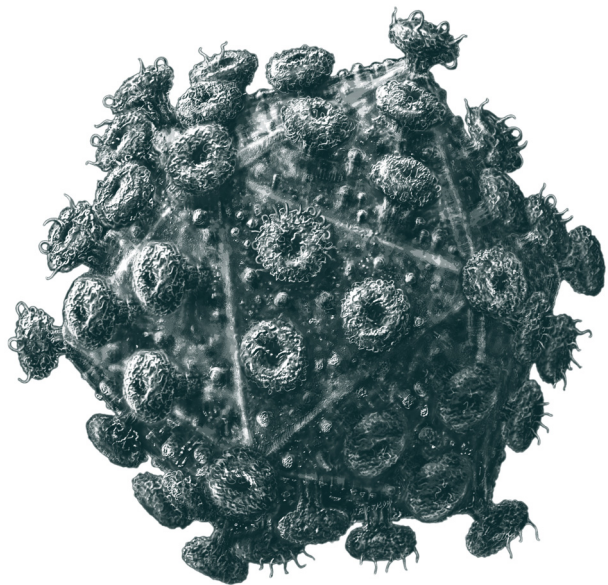


Image © Russell Kightley

Le VIH

### La technologie

Le maraviroc appartient à une nouvelle classe d'antirétroviraux qui bloquent l'entrée du VIH-1 dans les lymphocytes CD4<sup>+</sup> T par le co-récepteur CCR5<sup>3</sup>. Puisque le virus ne peut entrer, la répllication virale ne peut se produire et le nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> augmente, ce qui améliore la fonction immunitaire.

Le maraviroc est indiqué en association à d'autres antirétroviraux chez les adultes infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 chez qui il y a répllication virale et chez qui les souches du VIH sont résistantes à plusieurs antirétroviraux<sup>3</sup>. Le maraviroc n'est pas actuellement indiqué chez les patients qui n'ont jamais reçu d'antirétroviraux ni chez ceux dont le traitement doit être modifié en raison d'une intolérance ou d'une toxicité.

Les variantes du VIH-1 entrent par différents co-récepteurs<sup>4</sup>. Elles peuvent n'entrer que par le co-récepteur CCR5 (virus à tropisme CCR5 ou virus R5) ou que par le co-récepteur CXCR4 (virus à tropisme CXCR4 ou virus X4)<sup>4</sup>. Les variantes qui entrent par les deux récepteurs (mélange des virus R5 et X4) sont dites à tropisme double, ou virus R5X4<sup>4</sup>. Au stade initial et asymptomatique de l'infection, environ 85 % des patients sont infectés par le virus à tropisme CCR5<sup>5</sup>. Par contre, la proportion de patients déjà traités et qui sont infectés par le virus à tropisme CCR5 (candidats possibles au traitement par maraviroc) est de seulement 50 % à 60 %<sup>5</sup>. La présence du virus à tropisme CXCR4 chez les patients déjà traités a été liée à une évolution plus rapide vers le SIDA<sup>6,7</sup>.

Un test de tropisme pour confirmer qu'un patient n'est infecté que par le virus à tropisme CCR5 doit être effectué avant la mise en route du traitement par le maraviroc<sup>3</sup>. Le test Trofile<sup>MC</sup> est actuellement le seul qui puisse déceler le virus à tropisme CCR5. Ce test est fiable, peut être effectué à partir d'échantillons de plasma contenant au moins 1000 copies/mL d'ARN du VIH-1 et peut déceler la variante X4 si elle représente plus de 5 % à 10 % de la charge virale plasmatique<sup>5</sup>.

## Stade de la réglementation

Le maraviroc (Celsentri® au Canada et en Europe et Selzentry® aux États-Unis) est fabriqué par Pfizer Inc.<sup>3</sup>. Le maraviroc a été homologué par Santé Canada en septembre 2007<sup>3</sup>. Il a également été homologué aux États-Unis et en Europe en 2007<sup>8,9</sup>. À l'heure actuelle, les patients canadiens peuvent recevoir le maraviroc dans le cadre d'un programme d'accès étendu parrainé par Pfizer.<sup>8</sup>

Aux États-Unis, le test de tropisme Trofile<sup>MC</sup> (Monogram Biosciences, Inc.) a été certifié en vertu du Clinical Laboratory Improvement Amendment, mais n'a pas été homologué par la Food and Drug Administration (FDA) à titre de trousse d'épreuve. Le test Trofile<sup>MC</sup> n'a pas été homologué par Santé Canada, mais il est couvert par Pfizer dans le cadre du programme d'accès étendu<sup>8</sup>.

## Groupe cible

En 2005, environ 58 000 Canadiens étaient porteurs du VIH ou atteints du SIDA, ce qui représente une hausse de 16 % par rapport au chiffre estimatif de 50,000 en 2002<sup>10</sup>. Il y a eu environ 2300 à 4500 nouvelles infections au Canada en 2005<sup>10</sup>. La prévalence continuera sans doute d'augmenter, car le nombre de nouvelles infections continue d'augmenter et les nouveaux traitements prolongent la survie. Par conséquent, le nombre de patients porteurs de souches du VIH résistantes aux antirétroviraux actuels continuera probablement aussi d'augmenter.

## Pratique courante

Les antirétroviraux actuels ne peuvent éliminer le VIH. Le but du traitement est donc l'inhibition prolongée du virus pour restaurer et préserver la fonction immunologique, améliorer la qualité de vie et éviter la morbidité et la mortalité liées au VIH<sup>1,11,12</sup>. Deux marqueurs de substitution, l'ARN du VIH-1 (ou charge virale) et le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> dans le plasma, sont utilisés en pratique courante. Le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> est un indicateur de la fonction immunitaire. En général, le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> doit être déterminé tous les trois à six mois et le traitement par les antirétroviraux doit être amorcé lorsque le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> se situe entre 200 et 350 cellules/ $\mu\text{L}$ <sup>1,11</sup>. L'ARN du VIH-1 dans le plasma est un important indicateur de l'efficacité du traitement et doit être mesuré quatre semaines après le début du traitement, de deux à huit semaines après une modification du traitement et tous les trois à quatre mois une fois que la charge virale est indécélable ( $< 50$  copies/mL)<sup>1,11</sup>. Un des principaux objectifs du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indécélable de trois à quatre mois après le début du traitement<sup>1,11</sup>. Chez les patients dont le traitement actuel échoue en raison d'une résistance aux médicaments, l'objectif est de choisir un traitement qui comporte au moins deux antirétroviraux actifs selon le test de résistance<sup>1,11</sup>. Lorsqu'il n'est pas possible de réduire la charge virale à un niveau indécélable chez les patients ayant déjà été traités, le but du traitement est de préserver la fonction immunitaire et de ralentir l'évolution de la maladie<sup>1,11</sup>.

Plusieurs classes d'antirétroviraux sont sur le marché. Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de protéase (IP) agissent sur les enzymes virales intracellulaires importantes pour la répllication<sup>13</sup>. Le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA), composé d'une association de ces médicaments (en général, deux INTI et un INNTI ou IP), a réduit la charge virale et prolongé la survie de porteurs du VIH<sup>1</sup>. Toutefois, les

inconvenients de certains de ces traitements médicamenteux (p. ex. la surcharge médicamenteuse, les prises fréquentes et les effets indésirables gastro-intestinaux) et la toxicité médicamenteuse à court et à long terme (y compris complications métaboliques, pancréatite, hépatotoxicité, neuropathie périphérique et suppression médullaire) entraînent souvent une piètre fidélité au traitement, ce qui favorise la résistance virale<sup>14</sup>. Six ans après le début du TAHA, on estime qu'environ 10 % à 20 % des patients ont des souches virales résistantes aux trois classes de médicaments<sup>15</sup>. En outre, on a observé que l'efficacité des TAHA séquentiels pour la suppression virale diminuait avec le temps<sup>16</sup>.

La commercialisation récente d'une deuxième génération d'IP, tels le tipranavir et le darunavir, a contribué à la suppression virale chez les porteurs de souches multirésistantes du VIH<sup>14</sup>. Les deux médicaments peuvent toutefois avoir d'importants effets indésirables, effets toxiques à long terme et interactions médicamenteuses. L'enfuvirtide (T-20), un inhibiteur de fusion qui bloque l'entrée du VIH-1 dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, est administré aux patients déjà traités chez lesquels il reste peu d'options<sup>17</sup>. L'enfuvirtide est généralement bien toléré, mais il ne peut être administré que deux fois par jour par injections sous-cutanées et il se produit des réactions au point d'injection chez la plupart des patients<sup>14</sup>.

## Données probantes

L'homologation du maraviroc a été fondée sur des données inédites sur l'innocuité et l'efficacité provenant de deux ECR (tableau 1)<sup>18,19</sup>. Les essais ont été menés auprès de patients infectés par le VIH-1 ayant une grande expérience du traitement et chez qui il y avait des signes de réplication du VIH-1 malgré un traitement antirétroviral continu. MOTIVATE-1 (n = 585) est un essai mené aux États-Unis et au Canada et MOTIVATE-2 (n = 464) a porté sur des patients d'Europe, d'Australie et d'Amérique du Nord. Les chercheurs ont choisi le traitement de fond optimal (TFO) en tenant compte des traitements antérieurs, de la tolérabilité et des tests de résistance aux médicaments effectués au moment de la sélection des patients. Le TFO a été administré en ouvert et n'était pas fourni par le commanditaire. Les caractéristiques initiales (y compris ARN du VIH-1, nombre de cellules CD4<sup>+</sup> dans le plasma et résistance aux diverses classes d'antirétroviraux) étaient semblables dans le groupe traité par le maraviroc (une ou deux prises par jour) et le groupe placebo<sup>5</sup>. Chez environ 41 % des sujets, la charge virale était d'au moins 100 000 copies/mL au moment de la sélection et 43 % étaient également traités par l'enfuvirtide<sup>3</sup>. Il est important de souligner qu'aucun patient n'a reçu le darunavir (les essais ont été menés

avant son homologation) et que seulement 10 % recevaient le tipranavir dans le cadre de leur traitement antirétroviral. Des 1042 patients dont le virus était à tropisme CCR5 au moment de la sélection, 79 (7,6 %) avaient un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double au départ, ce qui montre le changement de tropisme qui s'est produit au cours des quatre à six semaines précédant l'administration de maraviroc<sup>5</sup>.

Au bout de 48 semaines, le traitement par le maraviroc administré une ou deux fois par jour avait significativement amélioré la suppression virale en comparaison au TFO seul<sup>18,19</sup>. Le pourcentage de patients atteignant une charge virale indécélable et présentant une hausse du nombre de cellules CD4<sup>+</sup> était aussi significativement plus élevé dans le groupe traité par le maraviroc<sup>18,19</sup>. Dans les trois groupes traités, les patients chez qui la charge virale était moindre au moment de la sélection (< 100 000 copies/mL) ou ceux qui recevaient l'enfuvirtide pour la première fois étaient plus susceptibles d'atteindre une charge virale indécélable<sup>18,19</sup>. Chez les deux tiers des patients, l'échec de la suppression virale par le maraviroc a été associé à la présence du virus entrant par le co-récepteur CXCR4 (soit virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double)<sup>3,20</sup>. L'échec du traitement chez les patients dont le virus était à tropisme CCR5 résultait d'une résistance phénotypique et génotypique au maraviroc et d'une résistance au TFO<sup>21</sup>. Le délai d'échec du traitement en présence du virus à tropisme CXCR4 a été environ 30 jours plus court qu'en présence du virus à tropisme CCR5<sup>20</sup>. Une analyse clonale a révélé que le virus à tropisme CXCR4 est venu d'un faible taux de virus à CXCR4 préexistant qui n'avait pas été décelé par le test de tropisme effectué avant le traitement et non du changement d'un virus à tropisme CCR5 à un virus à tropisme CXCR4<sup>22</sup>. Tous les patients dont le virus était à tropisme CXCR4 au cours de l'essai et pour lesquels des données sur le tropisme étaient disponibles à la fin de l'essai (environ 68 % des patients) avaient de nouveau un virus à tropisme CCR5 après l'arrêt du traitement par le maraviroc<sup>20</sup>. La sélection de patients avec le virus à tropisme CXCR4 n'était pas associée à des effets indésirables à court terme ni à une évolution de la maladie<sup>3,20</sup>. De plus, même si le virus à tropisme CXCR4 avait émergé, les patients chez qui le traitement par le maraviroc avait échoué présentaient une augmentation moyenne plus élevée du nombre de cellules CD4<sup>+</sup> par rapport au départ [47 et 57 cellules/μL pour une et deux prises par jour, respectivement, en comparaison à 24 cellules/μL pour l'ensemble des échecs dans le groupe placebo (quel que soit le tropisme)]<sup>19</sup>.

On a obtenu des résultats semblables au cours d'un ECR visant à déterminer l'innocuité et l'efficacité du maraviroc chez 186 patients infectés par le virus à tropisme CXCR4<sup>23</sup>. Les résultats montrent que même si la charge virale n'avait pas changé de façon significative après 48 semaines de

traitement par le maraviroc en comparaison au TFO seul, les patients traités par le maraviroc ont présenté une augmentation plus marquée du nombre de cellules CD4<sup>+</sup> (65 et 78 cellules/μL pour une et deux prises par jour, respectivement, en comparaison à 51 cellules/μL pour le placebo)<sup>23</sup>. Le risque d'infection ou d'évolution de la maladie n'a pas augmenté chez les patients traités par le maraviroc. La possibilité d'un avantage immunologique quel que soit le tropisme fait ressortir l'importance d'évaluer la nécessité et le moment du test de tropisme. Il reste à déterminer si l'augmentation du nombre de cellules CD4<sup>+</sup> se maintient et si elle est cliniquement significative.

Les sujets des essais MOTIVATE étaient principalement des hommes (89 %) et des Blancs (84 %)<sup>5</sup>. Il n'est pas clair si les données sur l'innocuité et l'efficacité de ces essais peuvent être appliquées à d'autres populations, y compris les personnes âgées, les enfants, les adolescents (< 16 ans) et les femmes enceintes. D'autres essais devront être menés pour évaluer à quelles populations le maraviroc convient, quels antirétroviraux peuvent y être associés dans ces populations et quelle est la fréquence de la résistance au médicament.

## Effets indésirables

Les résultats des essais MOTIVATE après 48 semaines indiquent que l'incidence et la gravité des infections (y compris les infections opportunistes caractérisant le SIDA), les manifestations cardiaques, l'hépatotoxicité, les anomalies des épreuves de laboratoire (y compris anomalies des enzymes hépatiques), les tumeurs malignes et les décès, étaient comparables dans les groupes de traitement<sup>18,19,24</sup>. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 8 %) – qui sont survenus plus souvent avec le maraviroc qu'avec le placebo – ont été toux, fièvre, infections des voies respiratoires supérieures, rash, symptômes musculo-squelettiques (douleurs musculaires et articulaires), douleurs abdominales et étourdissements<sup>3</sup>. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité à court terme du maraviroc est prometteur compte tenu des effets indésirables observés avec les autres antagonistes du virus à tropisme CCR5 expérimentaux. Le développement de l'aplaviroc a été interrompu en raison d'une grave hépatotoxicité et il semble que le vicriviroc augmente le risque de tumeurs malignes (actuellement en phase 3 de développement)<sup>6,25</sup>. L'effet à long terme du maraviroc sur la fonction immunitaire, l'hépatotoxicité, les risques cardiovasculaires et l'incidence des tumeurs malignes reste à déterminer.

Quand elle a homologué le maraviroc, la FDA a exigé que le fabricant s'engage à mener, après la commercialisation, des études pour évaluer l'innocuité à long terme pour ce

qui est de la fonction immunitaire, de la fonction hépatique, des tumeurs malignes, des manifestations cardiaques (y compris risque d'arythmie et d'infarctus du myocarde) et des risques associés au changement de tropisme<sup>5</sup>. Deux études ouvertes non randomisées sont en cours pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité du maraviroc dans une plus vaste population de patients<sup>26,27</sup>.

## Administration et coût

Le maraviroc est offert en comprimés à 150 mg et à 300 mg à prendre par voie orale. Il doit être pris deux fois par jour en association à d'autres antirétroviraux, avec ou sans nourriture. La dose initiale recommandée est de 300 mg deux fois par jour. Une dose initiale de 150 mg deux fois par jour doit être administrée lorsque le maraviroc est associé à d'autres médicaments qui inhibent l'enzyme hépatique responsable de son métabolisme [p. ex. inhibiteurs de protéase (sauf le tipranavir), delavirdine et kétoconazole], et une dose initiale de 600 mg deux fois par jour doit être administrée avec des médicaments qui déclenchent son métabolisme (p. ex. efavirenz et rifampicine)<sup>3</sup>. Il n'y a actuellement pas de contre-indications au traitement par le maraviroc, mais il doit être administré avec prudence aux patients qui présentent un risque accru de manifestations cardiovasculaires ou qui sont atteints d'une maladie du foie. Il n'existe pas encore de recommandations pour l'adaptation de la posologie chez les patients qui présentent une atteinte rénale ou hépatique<sup>3</sup>.

Au Canada, le prix du maraviroc est d'environ 33 \$ CAN par jour, prix semblable à celui du darunavir (28 \$ par jour) et du tipranavir (33 \$ par jour), mais de moins de la moitié de celui de l'enfuvirtide (80 \$ par jour)<sup>8,28,29</sup>. Aux États-Unis, le prix du maraviroc est de 29 \$ US par jour et le coût approximatif du test de tropisme Trofile<sup>MC</sup> est de 2000 \$ US<sup>30</sup>. Le rapport coût-efficacité de l'association du maraviroc à d'autres antirétroviraux n'a pas encore été évalué.

## Activités dans le domaine

En octobre 2007, le raltegravir (Isentress<sup>MC</sup>) a été homologué par la FDA pour l'association à d'autres antirétroviraux chez les patients déjà traités porteurs d'un virus résistant à plusieurs classes de médicaments<sup>31</sup>. Le raltegravir appartient à une nouvelle classe d'antirétroviraux qui inhibent l'entrée de l'ADN du VIH dans l'ADN humain par une enzyme virale, l'intégrase<sup>31</sup>. Il n'exigera pas de test de tropisme et coûte 27 \$ US par jour<sup>32</sup>. Plusieurs autres antirétroviraux expérimentaux contre les souches résistantes du VIH-1 sont en voie de développement<sup>25,33</sup>. Des essais de phase 3 sont en cours sur le vicriviroc (un autre antagoniste du co-récepteur CCR5) et l'etravirine (un INNTI de deuxième génération) chez des patients déjà traités. L'etravirine est déjà offerte aux

**Tableau 1 : Résumé des données sur l'efficacité du maraviroc chez les patients infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités**

	<b>MOTIVATE-1 Résultats après 48 semaines<sup>18</sup></b>	<b>MOTIVATE-2 Résultats après 48 semaines<sup>19</sup></b>
<b>Plan de l'essai</b>	Randomisé, contrôlé par placebo et à double insu <b>Critères d'inclusion</b> : Patients $\geq$ 16 ans infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5; charge virale $\geq$ 5000 copies/mL malgré au moins 6 mois de traitement; résistance à au moins un antirétroviral de chacune des trois classes (INTI, INNTI et au moins deux IP) <b>Stratification des patients</b> : Enfuvirtide dans le TFO et ARN du VIH-1 $<$ 100 000 copies/mL ou $\geq$ 100 000 copies/mL au moment de la sélection <b>Traitement</b> : Maraviroc* une ou deux fois par jour plus TFO en comparaison à un placebo plus TFO <b>Principal critère d'évaluation</b> : Réduction moyenne de l'ARN du VIH-1 par rapport au départ <b>Critères d'évaluation secondaires</b> : Pourcentage de patients chez qui l'ARN du VIH-1 est indécélable, changement du nombre de cellules CD4 <sup>+</sup> par rapport au départ, tropisme du VIH-1 au départ et au moment de l'échec du traitement et innocuité et tolérabilité du maraviroc	
<b>Changement moyen de l'ARN du VIH-1 par rapport au départ (Log<sup>10</sup> copies/mL)</b>	<b>Placebo</b> -0,80 <b>Maraviroc</b> une fois par jour -1,66 Différence en comparaison au placebo -0,85 (IC de 97,5 % : -1,22, -0,49) <b>Maraviroc</b> deux fois par jour -1,82 Différence en comparaison au placebo -1,02 (IC de 97,5 % : -1,39, -0,66)	<b>Placebo</b> -0,76 <b>Maraviroc</b> une fois par jour -1,72 Différence en comparaison au placebo -0,96 (IC de 97,5 % : -1,38, -0,54) <b>Maraviroc</b> deux fois par jour -1,87 Différence en comparaison au placebo -1,11 (IC de 97,5 % : -1,52, -0,70)
<b>Patients dont l'ARN du VIH-1 est <math>&lt;</math> 50 copies/mL</b>	<b>Placebo</b> 16 % <b>Maraviroc</b> une fois par jour 42 % (p $<$ 0,0001 en comparaison au placebo) <b>Maraviroc</b> deux fois par jour 47 % (p $<$ 0,0001 en comparaison au placebo)	<b>Placebo</b> 18 % <b>Maraviroc</b> une fois par jour 45 % (p $<$ 0,0001 en comparaison au placebo) <b>Maraviroc</b> deux fois par jour 45 % (p $<$ 0,0001 en comparaison au placebo)
<b>Changement moyen du nombre de cellules CD4<sup>+</sup> par rapport au départ (cellules/<math>\mu</math>L)</b>	<b>Placebo</b> +54 <b>Maraviroc</b> une fois par jour +113 Différence en comparaison au placebo +59 (IC de 95 % : +34, +84) (p $<$ 0,0001 en comparaison au placebo) <b>Maraviroc</b> deux fois par jour +122 Différence en comparaison au placebo +68 (IC de 95 % : +44, +93) (p $<$ 0,0001 en comparaison au placebo)	<b>Placebo</b> +69 <b>Maraviroc</b> une fois par jour +121 Différence en comparaison au placebo +52 (IC de 95 % : +23, +81) (p = 0,0005 en comparaison au placebo) <b>Maraviroc</b> deux fois par jour +128 Différence en comparaison au placebo +59 (IC de 95 % : +30, +87) (p $<$ 0,0001 en comparaison au placebo)

\*Dose de 150 mg une ou deux fois par jour avec un IP (sauf tipranavir/ritonavir) et/ou la delavirdine; ou 300 mg une ou deux fois par jour  
TFO = traitement de fond optimal comportant de 3 à 6 antirétroviraux  $\pm$  une faible dose de ritonavir

patients dans le cadre d'un programme d'accès étendu<sup>25</sup>. Les nouveaux antirétroviraux ou nouvelles classes d'antirétroviraux en phase 2 de développement sont les inhibiteurs de la maturation (bevirimat), les inhibiteurs de l'intégrase (elvitegravir), les inhibiteurs d'entrée dépendants du cholestérol (SP01A), un anticorps monoclonal spécifique des cellules CD4 (TNX-355) et un antagoniste du co-récepteur CCR5 (INCB9471). Un INNTI (rilpivirine) et deux INTI (apricitabine et elvucitabine) de deuxième génération sont aussi en phase 2 de développement.

## Taux d'utilisation

Les données actuelles indiquent que seulement environ 40 % à 50 % des patients déjà traités ne sont porteurs que

du virus à tropisme CCR5 et pourraient donc être candidats au traitement par le maraviroc<sup>5</sup>. D'ici à ce que d'autres tests de tropisme soient offerts, le coût et le délai d'obtention des résultats (de trois à cinq semaines) du test Trofile<sup>MC</sup> pourraient être des obstacles à l'administration du maraviroc (le test doit être effectué aux États-Unis). Plusieurs autres tests de tropisme sont en voie de développement mais ne sont pas encore sur le marché<sup>34,35</sup>. Une étude en cours évalue des marqueurs de substitution possibles pour le test de tropisme<sup>36</sup>.

L'administration du maraviroc à des patients non prémédiqués est également à l'étude. MERIT est un ECR en cours visant à comparer l'efficacité du maraviroc à celle de l'efavirenz (les deux en association avec la zidovudine et

la lamivudine) chez 721 patients non prémédiqués<sup>37</sup>. Après 48 semaines de traitement, le nombre de patients chez qui l'ARN du VIH-1 était inférieur à 50 copies/mL était comparable dans les deux groupes (65,3 % chez les patients traités par le maraviroc deux fois par jour et 69,3 % chez ceux traités par l'efavirenz). Le groupe recevant le maraviroc une fois par jour a été éliminé car l'efficacité du traitement était moindre. Même si les taux de réponse sont semblables, les patients de ce groupe ne répondaient pas aux critères définis au préalable de non-infériorité du maraviroc, soit moins de 50 copies/mL. Davantage des patients prenant le maraviroc deux fois par jour que de ceux traités par l'efavirenz ont abandonné le traitement en raison d'une efficacité insuffisante (4,2 % et 11,9 %, respectivement). Toutefois, le maraviroc a été associé à une augmentation significativement plus marquée du nombre moyen de cellules CD4<sup>+</sup> par rapport au départ (différence de 26 cellules; IC de 95 % : 7 à 46). En outre, le maraviroc a été mieux toléré que l'efavirenz et a entraîné moins d'arrêts du traitement en raison des effets indésirables (4,1 % et 13,6 %, respectivement). Deux fois moins de patients prenant le maraviroc (1,7 %) que de patients prenant l'efavirenz (3,3 %) ont présenté des manifestations révélatrices du SIDA, telle infection ou tumeur maligne,<sup>37</sup>. Le maraviroc est également à l'étude dans le cadre d'un ECR de phase 2 mené auprès de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par le méthotrexate<sup>38</sup>.

## Questions d'implantation

On ne sait pas encore avec quelles associations d'antirétroviraux le maraviroc devrait être administré. L'utilité économique et clinique du test Trofile<sup>MC</sup> et d'autres tests de tropisme reste à déterminer. Les recommandations quant au moment et à la fréquence des tests de tropisme au cours du traitement restent aussi à déterminer. D'autres données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du maraviroc seront nécessaires pour déterminer s'il convient aussi aux personnes non prémédiquées qui sont porteuses de souches résistantes du VIH-1 ou aux personnes qui ne tolèrent pas le traitement antirétroviral standard.

## Références

1. AIDSInfo. Office of AIDS Research Advisory Council (US). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Rockville(MD): AIDSinfo; 2006. Accessible au : <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. *AIDS epidemic update: December 2006*. Geneva: UNAIDS; 2006. Accessible au : [http://www.unaids.org/en/HIV\\_data/epi2006/default.asp/](http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/default.asp/)
3. Federal Food & Drug Administration(US). *Selzentry (maraviroc) tablets*. Rockville(MD): FDA; 2007. Accessible au : <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/0221281bl.pdf/>
4. Weber J, et al. *AIDS Rev* 2006;8(2):60-77.
5. Federal Food & Drug Administration(US). Antiviral Drugs Advisory Committee. *Pfizer Inc Maraviroc tablets NDA 22-128* [FDA briefing document]. Rockville(MD): FDA; 2007. Accessible au : <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/07/briefing/2007-4283b1-01-Pfizer.pdf/>
6. Repik A, et al. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8(2):130-9.
7. Moyle GJ, et al. *J Infect Dis* 2005;191(6):866-72.
8. *Maraviroc approved in Canada*. [CATIE News]. Toronto: Canadian AIDS Treatment Information Exchange; 2007. Accessible au : <http://www.catie.ca/catieneews.nsf/news/113D660458DA2F7785257364004B97E7?OpenDocument/>
9. Pfizer. *Pfizer's Celsentri® approved in the European Union, providing a novel treatment option for treatment-experienced HIV patients* [communiqué de presse]. New York: Pfizer; 2007. Accessible au : [http://mediaroom.pfizer.com/portal/site/pfizer/index.jsp?ndmViewId=news\\_view&newsId=20070924005148&newsLang=en/](http://mediaroom.pfizer.com/portal/site/pfizer/index.jsp?ndmViewId=news_view&newsId=20070924005148&newsLang=en/)
10. Boulos D, Yan P, Schanzer D, Remis RS, Archibald CP. Estimates of HIV prevalence and incidence in Canada, 2005. *Can Commun Dis* 2007; 32(15): 165-74.
11. Hammer SM, et al. *JAMA* 2006;296(7):827-43.
12. Josephson F, et al. *Scand J Infect Dis* 2007;39(6):486-507.
13. Bartlett JG. Initial antiretroviral therapy for HIV infection. In: *UpToDate* [database on CD-ROM]. Version 15.2. Waltham (MA): UpToDate; 2007.
14. Bartlett JG. Modifying HIV antiretroviral therapy regimens. In: *UpToDate* [database on CD-ROM]. Version 15.2. Waltham (MA): UpToDate; 2007.
15. Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A, et al. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis* 2004;190[11], 1947-1956.

16. Palella Jr FJ, et al. *AIDS* 2002;16(12):1617-26.
17. Shet A, et al. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(8):709-20.
18. Lalezari J, et al. Efficacy and safety of Maraviroc (MVC) in antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48 week results of MOTIVATE 1: 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, September 17-20, 2007. In: *2007 Sep 17*. Chicago: Coe-Truman Technologies; 2007. Presentation Number: H-718a. Accessible au : [www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstract.asp?CKey={471F844E-DCF9-4D36-B713-6C6AC2D47CA8}&MKey={D52CF5B5-E7A0-40B1-B430-CE0AC26BBA9E}&AKey={32093528-52DC-4EBE-9D80-29DAD84C92CE}&SKey={5F5FCA3D-1CD2-4AA3-A93F-73B4E8E75F71}/](http://www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstract.asp?CKey={471F844E-DCF9-4D36-B713-6C6AC2D47CA8}&MKey={D52CF5B5-E7A0-40B1-B430-CE0AC26BBA9E}&AKey={32093528-52DC-4EBE-9D80-29DAD84C92CE}&SKey={5F5FCA3D-1CD2-4AA3-A93F-73B4E8E75F71}/)
19. Fatkenheuer G, et al. Efficacy and safety of Maraviroc (MVC) plus optimized background therapy (OBT) in Viraemic, antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-Tropic (R5) HIV-1 in Europe, Australia and North America (MOTIVATE 2): 48-week results [conference proceeding]. In: *11th European AIDS Conference / EACS; 2007 Oct 24*. New York: National AIDS Treatment Advocacy Project; 2007. Accessible au : [http://www.natap.org/2007/EACS/EACS\\_04.htm/](http://www.natap.org/2007/EACS/EACS_04.htm/)
20. van der Ryst E, et al. Changes in HIV-1 co-receptor tropism for patients participating in the Maraviroc Motivate 1 and 2 Clinical Trials: 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, September 17-20, 2007. Chicago: Coe-Truman Technologies; 2007. Accessible au : <http://www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstractPrintFriendly.asp?CKey={935091CF-D3E2-4A6C-A28C-FBC03FE760C7}&SKey={5F5FCA3D-1CD2-4AA3-A93F-73B4E8E75F71}&MKey={D52CF5B5-E7A0-40B1-B430-CE0AC26BBA9E}&AKey={32093528-52DC-4EBE-9D80-29DAD84C92CE}/>
21. Mori J, et al. Characterization of maraviroc resistance in patients-failing treatment with CCR5-tropic virus in motivate 1 and motivate 2: 16th International HIV Drug Resistance Workshop, 12-16 June 2007, Barbados. London (UK): International Medical Press; 2007. Accessible au : <http://www.aegis.com/conferences/hivdrw/2007/10.pdf/>
22. Wainberg MA. Antiretroviral therapy of HIV: new data from the 2007 International HIV Drug Resistance Workshop, Barbados, June 12-16, 2007. New York: Medscape; 2007. Antiviral Therapy 12, Supplement 1. Accessible au : <http://www.medscape.com/viewarticle/561463/>
23. Levin J. 48-week safety and efficacy of maraviroc in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretroviral-experienced patients infected with dual/mixed-tropic HIV-1. Infectious Diseases Society of America Conference, San Diego, October 4-7, 2007. New York: National AIDS Treatment Advocacy Project; 2007. Accessible au : [http://www.natap.org/2007/IDSA/IDSA\\_06.htm/](http://www.natap.org/2007/IDSA/IDSA_06.htm/)
24. Hoepelman IM, et al. The incidence of severe liver enzyme abnormalities and hepatic adverse events in the Maraviroc Clinical Development Programme. In: *11th European AIDS Conference / EACS; 2007 Oct 24*. New York: National AIDS Treatment Advocacy Project; 2007. Accessible au : [http://www.natap.org/2007/EACS/EACS\\_15.htm/](http://www.natap.org/2007/EACS/EACS_15.htm/)
25. Siegel L, et al. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9(3):243-51.
26. ClinicalTrials.gov. Multicenter, safety study of maraviroc [phase III clinical trial]. In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): NLM; 2007. NCT00478231. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00478231/>
27. ClinicalTrials.gov. Expanded access program for maraviroc at multiple centers [phase III clinical trial]. In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): NLM; 2007. NCT00426660. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00426660/>
28. Programme commun d'évaluation des médicaments, Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Darunavir (Prezista™ - Janssen Ortho Inc.): Recommandation finale du CCEM et motifs de la recommandation*. Ottawa: ACMTS; 2007. Accessible au : [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complet\\_e\\_Prezista\\_Fr.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complet_e_Prezista_Fr.pdf)
29. *Report on new patented drugs – Fuzeon*. Ottawa: Patented Medicine Prices Review Board; 2006. Accessible au : <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/english/View.asp?x=800&mid=650/>
30. Roehr B. *Dallas Voice* 2007. Accessible au : <http://www.dallasvoice.com/artman/exec/view.cgi/89/6295>
31. Federal Food & Drug Administration(US). *FDA approves new HIV drug: raltegravir tablets used in combination with other antiretroviral agents* [communiqué de presse]. Rockville (MD): FDA; 2007. Accessible au : <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01726.html/>

32. The Body. *Project Inform reacts to approval, pricing of Isentress*. New York: Body Health Resources Corporation; 2007 Oct 15. Accessible au : <http://www.thebody.com/content/treat/art43566.htm> /
33. Esté JA, et al. *Lancet* 2007;370(9581):81-8.
34. Mascolini M. *HIV Treat Bull* 2007;8(5).
35. Mascolini M. *HIV Treat Bull* 2007;8(5).
36. ClinicalTrials.gov. A multicenter pilot study to define the marker as an alternate for tropism assay [clinical trial]. In: *ClinicalTrials.gov* [base de données électronique]. Bethesda (MD): NLM; 2007. NCT00496782. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00496782/>
37. Saag M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive subjects infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study: 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 22 - 25 July, 2007, Sydney, Australia. In: *IAS Conference; 2007 Oct 5*. Geneva: International AIDS Society; 2007. Accessible au : <http://ias2007.org/PAG/Abstracts.aspx?AID=5558/>
38. ClinicalTrials.gov. Maraviroc in rheumatoid arthritis. In: *ClinicalTrialsFeeds.org* [database online]. Washington(DC): ClinicalTrials; 2007. NCT00427934. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00427934/>

Citer comme suit : Ndegwa S. *Le maraviroc (Celsentri®) contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-1 multirésistant*. [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 110]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

Nos remerciements à Ray Banks, spécialiste de l'information, pour ce bulletin.

\*\*\*\*\*

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs : **Christine Hughes, BscPharm PharmD**, University of Alberta; **Marianne Harris, MD**, Réseau canadien pour les essais VIH.

La D<sup>re</sup> Harris a été membre du Conseil consultatif national du Canada sur le VIH/sida de la part de Pfizer et a perçu des honoraires de Pfizer pour allocutions.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
 ISSN 1486-2972 (imprimée)  
 CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386  
 RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
 ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À  
 AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET  
 DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
 600-865 AVENUE CARLING  
 OTTAWA ON K1S 5S8