



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

11 juin 2008

**CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés**

**CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés**

3823481 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 60 comprimé(s)

3823498 : plaquette(s) thermoformée(s) PVC aluminium de 60 comprimé(s)

**PFIZER**

maraviroc

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 17 septembre 2007

Médicament soumis à prescription hospitalière

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

## CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

maraviroc

### 1.2. Originalité

Il s'agit du premier représentant d'une nouvelle classe d'antirétroviraux, les antagonistes du récepteur CCR5.

### 1.3 Indication thérapeutique

« CELSENTRI, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux.

Cette indication est basée sur les données de tolérance et d'efficacité de deux essais en double aveugle contrôlés contre placebo chez des patients prétraités par des antirétroviraux ».

### 1.4 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Avant le traitement par CELSENTRI, il est nécessaire de confirmer que seul le virus VIH-1 à tropisme CCR5 est détecté (c'est à dire qu'aucun virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte\* n'est détecté) sur un échantillon sanguin récemment prélevé en utilisant une méthode de détection sensible validée de façon adéquate.

Le test de tropisme TROFILE de Monogram a été utilisé au cours des essais cliniques CELSENTRI.

D'autres tests phénotypiques et génotypiques sont actuellement en cours d'évaluation. Le tropisme viral ne peut pas être prédit de façon fiable sur la base de l'histoire thérapeutique et de l'évaluation d'échantillons conservés.

Actuellement, il n'existe pas de données concernant une réutilisation de CELSENTRI chez des patients dont les virus VIH-1 sont à tropisme CCR5 uniquement détectable, alors qu'ils ont un antécédent d'échec avec CELSENTRI (ou un autre antagoniste du CCR5) en présence d'un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte.

Chez les patients dont la charge virale est indétectable, il n'y a pas de données concernant le changement d'un médicament d'une classe d'antirétroviraux différente par CELSENTRI. D'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Adultes : la dose recommandée de CELSENTRI est de 150 mg, 300 mg ou 600 mg deux fois par jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés, voir posologie en fonction notamment des INN et IP en association (tableau 2 dans la rubrique 4.5). CELSENTRI peut être pris avec ou sans nourriture.

Enfants : l'utilisation de CELSENTRI n'est pas recommandée chez l'enfant en raison de l'absence de données de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients âgés : l'expérience chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée (voir rubrique 5.2), par conséquent CELSENTRI doit être utilisé avec prudence dans cette population.

Insuffisance rénale : Une adaptation posologique est recommandée uniquement chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que :

- inhibiteurs de la protéase (à l'exception de tipranavir/ritonavir)

- kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, télichromycine.

\* *Tropisme double* : virus pouvant pénétrer dans les cellules hôtes en utilisant soit le corécepteur CXCR4 soit le CCR5.

*Tropisme mixte* : population de virus comprenant des virus utilisant le corécepteur CCR5 et des virus utilisant le corécepteur, CXCR4 et/ou des virus à tropisme double

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2007

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique

J05 : Antiviraux à usage systémique

J05A : Antiviraux à action directe

J05AX : Autres antiviraux

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre antirétroviral antagoniste du récepteur CCR5 .

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antirétroviraux des autres classes d'antirétroviraux utilisés en traitement associé chez des patients multitraités en situation d'échec thérapeutique:

- Inhibiteurs de protéase :
  - darunavir : PREZISTA, comprimés pelliculés,
  - tipranavir : APTIVUS, capsules molles.
- Inhibiteur de fusion :
  - enfuvirtide : FUZEON, poudre et solvant pour suspension injectable,
- Inhibiteur de l'intégrase :
  - raltégravir : ISENTRESS, comprimés (en cours de procédure)

Autres antirétroviraux utilisés en traitement associé :

- Inhibiteurs de protéase :
  - amprénavir : AGENERASE capsules et solution orale
  - atazanavir : REYATAZ gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
  - fosamprénavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable,
  - indinavir : CRIXIVAN gélules,
  - nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
  - ritonavir : NORVIR capsules molles et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments.
  - saquinavir mésylate : INVIRASE gélules
  - lopinavir / ritonavir : KALETRA capsule molle et solution buvable
- Inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la transcriptase inverse :
  - efavirenz : SUSTIVA gélules et solution buvable
  - névirapine : VIRAMUNE comprimés et solution buvable
- Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse :
  - ténofovir : VIREAD comprimés
- Inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la transcriptase inverse
  - abacavir : ZIAGEN comprimés et solution buvable
  - didanosine : VIDEX gélules et poudre pour suspension buvable
  - emtricitabine : EMTRIVA gélules et solution buvable
  - lamivudine : EPIVIR comprimés et solution buvable

- stavudine : ZERIT gélules et solution buvable
- zidovudine : RETROVIR gélules et solution buvable et injectable
- abacavir / lamivudine : KIVEXA comprimés
- abacavir / lamivudine / zidovudine : TRIZIVIR comprimés
- zidovudine / lamivudine : COMBIVIR comprimés
- Inhibiteur nucléosidique (IN) et nucléotidique de la transcriptase inverse
- emtricitabine / ténofovir : TRUVADA comprimés

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le dossier clinique comporte :

- 2 études cliniques en double aveugle de phase IIb/III comparant l'efficacité à 48 semaines de CELSENTRI à un placebo (associés à un traitement de fond optimisé/TFO) chez des patients pré-traités en échec de traitement, infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR 5 :

- . Etude MOTIVATE 1 (A4001027)

- . Etude MOTIVATE 2 (A4001028)

Les résultats des données regroupées de ces 2 études ont été présentés et acceptés par l'EMA . Des analyses en sous-groupes ont été réalisées.

- 1 étude exploratoire en double aveugle de phase IIb/III comparant l'efficacité de CELSENTRI à celle d'un placebo (associés à un traitement de fond optimisé/TFO) chez des patients pré-traités, infectés par le VIH-1 à tropisme non CCR5 (CXCR4 ou double/mixte\*) à 24 semaines (étude A4001029)

\* *Tropisme double : virus pouvant pénétrer dans les cellules hôtes en utilisant soit le corécepteur CXCR4 soit le corécepteur CCR5.*

*Tropisme mixte : population de virus comprenant des virus utilisant le corécepteur CCR5 et des virus utilisant le corécepteur, CXCR4 et/ou des virus à tropisme double.*

#### 3.1.2 Etudes MOTIVATE 1 (A4001027) et MOTIVATE 2 (A4001028)

##### Objectif :

L'objectif des 2 études était d'évaluer à 48 semaines l'efficacité virologique et immunologique de CELSENTRI selon 2 schémas d'administration (150 mg ou 300 mg\*\* en 1 ou 2 fois par jour) associé à un traitement de fond optimisé (TFO) versus un placebo associé à un traitement de fond optimisé(TFO) (ratio 2 :2 :1) chez des patients infectés par le VIH-1 (à tropisme détecté CCR5) en échec de traitement.

L'évaluation du tropisme CCR5 a été réalisée à l'aide du test phénotypique TROFILE réalisé par Monogram Bioscience (seul test actuellement disponible). Selon le Laboratoire, la réalisation de ce test de tropisme viral, préalable à toute utilisation de CELSENTRI, demande une charge virale détectable, voire supérieure à 1000 copies/ml. En effet, la sensibilité de ce test utilisée au cours des essais cliniques est de 96% lorsque la charge virale est  $\geq$  1000 copies/ml, 94% lorsque la charge virale est entre 500 et 1000 copies/ml et 77 % lorsque la charge virale est entre 100 et 500 copies/ml. Par ailleurs, le délai maximum entre le prélèvement de l'échantillon sanguin et la réception des résultats par le centre de prélèvement serait de 4 semaines.

Le traitement de fond optimisé (TFO) était composé de 3 à 6 antirétroviraux sélectionnés par l'investigateur sur la base des tests génotypiques et phénotypiques de résistance réalisés lors de la sélection, des antécédents médicaux et de la tolérance.

Afin d'estimer l'activité antirétrovirale du traitement de fond optimisé pour chaque patient, des scores de résistance ont été calculés à partir des résultats des tests génotypiques et phénotypiques réalisés à l'inclusion notamment le score de sensibilité génotypique (nombre

de molécules actives dans le traitement de fond optimisé selon les résultats des tests génotypiques).

Par ailleurs, une analyse en sous-groupes a été réalisée chez les patients atteignant une charge virale VIH1 < 50 copies/ml en fonction de la charge virale, du nombre de CD4 à l'inclusion et du nombre d'antirétroviraux actifs dans le traitement de fond optimisé.

*\*\* Posologie ajustée en fonction de l'inhibiteur de protéase utilisé dans le traitement de fond optimisé (inhibiteurs ou inducteurs du CYP3 A4)*

Méthode :

Les deux études ont été réalisées selon le même protocole : étude contrôlée en double aveugle versus placebo associé à un traitement de fond optimisé (TFO) réalisée chez des patients en échec de traitement . La durée de traitement prévue était de 48 semaines. Les données ont été analysées à 48 semaines ou au moment de l'arrêt du traitement. Une analyse intermédiaire était planifiée à 24 semaines.

	MOTIVATE 1			MOTIVATE 2		
	CELSENTRI 1fois/j+TFO	CELSENTRI 2fois/j+TFO	Placebo +TFO	CELSENTRI 1fois/j+TFO	CELSENTRI 2 fois/j+TFO	Placebo +TFO
Nombre de patients traités	<b>232</b>	<b>235</b>	<b>118</b>	<b>182</b>	<b>191</b>	<b>91</b>

Un nombre limité de patients d'origine ethnique autre que caucasienne a été inclus dans les études cliniques , par conséquent les données disponibles sont limitées chez ces populations de patients.

Critères d'inclusion :

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5
- âge ≥16 ans,
- Charge virale VIH-1 plasmatique ≥ 5 000 copies/ml
- Traitement antirétroviral antérieur stabilisé ou pas de traitement antirétroviral depuis 4 semaines ou plus.
- Traitement antérieur de 6 mois minimum comportant au moins un médicament provenant de trois des quatre classes de médicaments antirétroviraux [≥ 1 inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), ≥ 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), ≥ 2 inhibiteurs de la protéase (IP), et/ou de l'enfurvirtide ou une résistance documentée (par tests génotypique ou phénotypique) à trois des quatre classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP ou inhibiteurs de fusion)

Traitements :

Les trois groupes de traitement étaient les suivants :

- CELSENTRI 150 mg ou 300 mg (en fonction des interactions avec les autres traitements administrés) une fois par jour + TFO
- CELSENTRI 150 mg ou 300 mg (en fonction des interactions avec les autres traitements administrés) deux fois par jour + TFO
- Placebo + TFO

Le maraviroc (CELSENTRI) étant un substrat du cytochrome P450 CYP3A4, un ajustement de la dose de CELSENTRI était recommandé lorsque CELSENTRI était co-administré avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4. En particulier, la dose recommandée co-

administrée avec un inhibiteur de protéase (sauf tipranavir/ritonavir et fosamprénavir/ritonavir) était de 150 mg.

Critère de jugement principal :

Variation de la charge virale plasmatique VIH-1 (log<sub>10</sub> copies/ml) à 48 semaines par rapport à la valeur initiale

Critères de jugement secondaires, notamment :

- Pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 plasmatique < 400 copies/ml
- Pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml
- Variation du nombre de CD4 par rapport à la valeur initiale

Population analysée :

Population en intention de traiter : sujets randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement.

Méthodologie statistique :

Hypothèse de supériorité sur le critère principal : la supériorité de CELSENTRI par rapport au placebo était confirmée si les deux bornes de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre le groupe CELSENTRI et le groupe placebo étaient inférieures à 0.

**Résultats à 48 semaines :** les résultats mentionnés correspondent uniquement à la posologie retenue dans l'AMM (administration 2 fois par jour)

Traitement de fond optimisé

Les antirétroviraux les plus utilisés dans le traitement de fond optimisé étaient les suivants dans les groupes CELSENTRI ( 2 fois par jour) et placebo :

Nombre de patients	MOTIVATE 1		MOTIVATE 2	
	CELSENTRI 2x/j + TFO N=235	Placebo+TFO N=118	CELSENTRI 2x/j + TFO N=191	Placebo+TFO N=91
	n	n	n	n
Ritonavir à faible dose	204 (87,5)	101 (86)	167 (87,5)	81 (89)
Tenofovir	207 (88)	107 (91)	148 (77,5)	69 (76)
<b>Enfuvirtide</b>	<b>107 (45,5)</b>	<b>49 (41,5)</b>	<b>75 (39,5)</b>	<b>41 (45)</b>
Emtricitabine	114 (48,5)	53 (45)	59 (31)	35
Lamivudine	90 (38)	43 (36,5)	92 (48)	(38,5)
Lopinavir	94 (40)	38 (32)	61 (32)	38 (42)
Abacavir	60 (25,5)	39 (33)	56 (29,5)	22 (24)
Didanosine	45 (19)	37 (31,5)	38 (20)	29 (32)
Amprenavir	52 (22)	34 (29)	53 (27,5)	19 (21)
Zidovudine	37 (16)	23 (19,5)	48 (25)	32 (35)
Atazanavir	37 (16)	20 (17)	33 (17,5)	14
Saquinavir	22 (9)	12 (10)	25 (13)	(15,5)
<b>Tipranavir</b>	<b>25 (11)</b>	<b>13 (11)</b>	<b>39 (20,5)</b>	19 (21)
				13
				(14,5)
				<b>16</b>
				<b>(17,5)</b>

Caractéristiques démographiques à l'inclusion des patients dans les études MOTIVATE-1 et MOTIVATE -2 (analyse combinée des données)

<b>Caractéristiques démographiques à l'inclusion</b>	<b>CELSENTRI (2 fois/ jour) + TFO N = 426</b>	<b>Placebo +TFO N = 209</b>
Âge (années) (extrêmes)	46,3 (21-73)	45,7 (29-72)
Sexe masculin	89,7 %	88,5 %
Valeur moyenne de la charge virale à l'inclusion (log <sub>10</sub> copies/ml)	4,85	4,86
Nombre médian initial de cellules CD4+ (cellules/mm <sup>3</sup> ) (intervalle, cellules/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Charge virale ≥ 100 000 copies/ml à l'inclusion	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Nombre de cellules CD4+ ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup> à l'inclusion	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Nombre (pourcentage) de patient avec un score GSS* de:		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥ 3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

\* score GSS : score de sensibilité génotypique (nombre d'ARV actifs dans le traitement optimisé selon les tests génotypique)

Données regroupées des études MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2 à 48 semaines sur le critère principal et les critères secondaires :

<b>Résultats</b>	<b>CELSENTRI deux fois par jour + TFO N = 426</b>	<b>placebo +TFO N = 209</b>	<b>Différence entre les traitements <sup>1</sup> (Intervalle de confiance <sup>2</sup>)</b>
<b>Variation de la charge virale VIH-1 plasmatique par rapport à l'inclusion (log<sub>10</sub> copies/ml)</b> Critère principal	<b>-1,84</b>	<b>-0,78</b>	<b>-1,05 (-1,33 ; -0,78)</b>
Pourcentage de patients avec une charge virale VIH1<400 copies/ml n(%)	239 (56,1%)	47 (22,5%)	Odds ratio : 4,76 (3,24 ; 7,00)
Pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1<50 copies/ml n(%)	194 (45,5%)	35 (16,7%)	Odds ratio : 4,49 (2,96 ; 6,83)
Variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion (cellules/mm <sup>3</sup> )	+124,07	+60,93	+63,13 (44,28 ; 81,99)

<sup>1</sup> p<0,0001 - <sup>2</sup> Pour tous les critères de jugement relatifs à l'efficacité, les intervalles de confiance ont été à 95 %, à l'exception

de celui concernant la variation de la charge virale VIH-1 par rapport à l'inclusion, qui était de 97,5 %.

A 48 semaines, l'efficacité virologique (en termes de réduction de la charge virale par rapport à l'inclusion) de CELSENTRI +TFO (2fois/jour) a été supérieure à celle du placebo+TFO.

L'analyse des résultats sur les critères secondaires (pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 < 400 copies/ml, pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 < 50 copies/ml et variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion) confirme les résultats observés sur le critère principal.

Chez les patients en échec avec une modification du tropisme vers un tropisme double/mixte ou CXCR4, l'augmentation moyenne du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion, était plus importante dans le groupe CELSENTRI deux fois par jour + TFO (+56 cellules/mm<sup>3</sup>) que celle observée dans le groupe placebo+TFO (+13,8 cellules/mm<sup>3</sup>).

**Analyse en sous-groupes des données regroupées des études MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2, en termes de pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 < 50 copies/ml en fonction :**

- de la charge virale à l'inclusion (< 100 000 copies/ml et ≥ 100 000 copies/ml)
- du nombre de CD4 à l'inclusion
- du nombre d'antirétroviraux actifs dans le traitement de fond optimisé (cf. tableau ci-après)

Pourcentage de patients atteignant une charge virale VIH-1 < 50 copies/ml, à la semaine 48 par sous-groupe (données regroupées des études MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2, population en ITT)

Sous-groupes	Charge virale VIH-1 < 50 copies/ml*	
	CELSENTRI deux fois par jour + TFO N = 426	Placebo +TFO N = 209
Charge virale VIH-1 initiale < 100 000 copies/ml	58,4 (142/243)	26,0 (32/123)
≥ 100 000 copies/ml	34,7 (61/176)	9,5 (8/84)
Nombre de CD4+ (cellules /mm <sup>3</sup> ) initial :		
<b>&lt; 50</b>	<b>16,5 (14/85)</b>	<b>2,6 (1/38)</b>
50-100	36,4 (20/55)	12,0 (3/25)
101-200	56,7 (59/104)	21,8 (12/55)
201-350	57,8 (67/116)	21,0 (13/62)
≥ 350	72,9 (43/59)	38,5 (10/26)
Nombre d'ARV actif dans le traitement de fond <sup>1,2</sup> :		
0	32,7 % (33/101)	2,0 % (1/50)
1	44,5 % (61/137)	7,4 % (4/54)
2	58,2 % (46/79)	31,7 % (13/41)
≥ 3	62,0 % (62/100)	38,6 % (22/57)

**\*Test statistique non réalisé**

<sup>1</sup> Les arrêts ou les échecs virologiques sont considérés comme des échecs.

<sup>2</sup> D'après le score GSS

Les patients avec un taux de CD4 très bas à l'inclusion, < 50 cellules/mm<sup>3</sup>, ont eu un résultat moins favorable dans les 2 groupes. Ce sous-groupe avait des marqueurs de mauvais pronostic (résistance importante et forte charge virale à l'inclusion).

### 3.1.3 Etude A 4001029

Cette étude a été réalisée chez 192 patients pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme non-CCR5 (population de patients ne correspondant pas à l'indication thérapeutique de CELSENTRI)

L'étude exploratoire a été réalisée selon un protocole similaire à celui des essais MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 chez des patients infectés par un VIH-1 à tropisme non-CCR5 (à tropisme double/mixte ou CXCR4).

Au cours de cette étude chez les patients pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme non-CCR5, la supériorité ou la non-infériorité du groupe CELSENTRI+TFO n'ont pas été démontrées par rapport au groupe placebo +TFO.

### **3.2 Résistance :**

L'échappement viral au CELSENTRI peut se produire selon 2 modes :

- sélection de virus à tropisme détecté CXCR4 (co-récepteur d'entrée du virus) ou à tropisme double
- virus à tropisme détecté CCR5 de sensibilité réduite au CELSENTRI.

Au cours des études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 : 7,6% des patients ont eu un changement de tropisme viral (d'un tropisme CCR5 vers un tropisme CXCR4 ou un tropisme double/mixte) entre le screening et l'inclusion (période de 4-6 semaines).

Des modifications du tropisme du virus ont été observées entre l'inclusion et l'échec au traitement (cf. tableau ci-après).

Patients en échec de traitement : nombre et pourcentage de patients en fonction du tropisme viral détecté au moment de l'échec

Patients en échec	CCR5 n (%d'échec)	CXCR4 ou mixte n (% d'échec)	NR/NP n (%d'échec)
CELSENTRI 1x/j + TFO N= 56 / 414	18(32%)	31 (55%)	7 (13%)
CELSENTRI 2x/j + TFO N= 57 / 426	17 (30%)	32 (56%)	8 (14%)
Placebo +TFO N= 89 / 209	80 (90%)	4 (4%)	5 (6%)

Au moment de l'échec, un virus utilisant le co-récepteur d'entrée CXCR4 a été détecté chez environ 60% des patients en échec de traitement dans les groupes CELSENTRI+TFO, et chez environ 6% des patients dans le groupe placebo +TFO, environ 30% des patients avaient un tropisme viral détecté CCR5.

L'échec au traitement était défini par un des critères virologiques suivants :

- une augmentation de la charge virale VIH-1 plasmatique d'au moins 3 fois la valeur initiale
- une diminution de charge virale VIH-1 plasmatique  $< 0,5 \log_{10}$  copies/ml
- une diminution de la charge virale VIH-1 plasmatique  $< 1 \log_{10}$  copies/ml chez les patients ayant précédemment connue une diminution de l'ARN VIH-1 plasmatique  $\geq 2 \log_{10}$  depuis la valeur initiale,
- une augmentation de la charge virale VIH-1 plasmatique  $\geq 5000$  copies/ml chez les patients ayant atteint un taux d'ARN VIH-1 plasmatique  $< 400$  copies/ml lors de deux visites consécutives.

### **3.2.1 Patients en échec du traitement par CELSENTRI avec un virus à tropisme détecté CXCR4 (patients CCR5 à l'inclusion)**

« Afin de rechercher l'origine probable des virus utilisant le co-récepteur CXCR4 émergeant en cours de traitement, une analyse clonale détaillée a été conduite à partir du virus de 20 sujets représentatifs (16 sujets du groupe CELSENTRI et 4 sujets du groupe placebo) chez lesquels un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec.

Cette analyse indiquait que les virus CXCR4 émergeaient d'un réservoir préexistant CXCR4 non détecté à l'inclusion, plutôt que d'une mutation des virus à tropisme détectés CCR5 à l'inclusion.

Une analyse du tropisme suite à un échec du traitement par CELSENTRI avec des virus utilisant le co-récepteur CXCR4 a démontré que la population virale, après arrêt du CELSENTRI, revenait à un tropisme détecté initialement CCR5 chez la majorité des patients au cours de la période de suivi.

Sur 44 patients étudiés, la population virale est revenue à un tropisme exclusivement CCR5 chez 30 patients au cours d'un suivi médian de 203 jours ; 14 patients avaient toujours un virus utilisant le CXCR4 détectable. Cependant, la période de suivi chez ces patients était plus courte : médiane de 16 jours » (extrait RCP).

Au moment de l'échec au traitement, les profils de résistance aux autres antirétroviraux de la population à tropisme détecté CXCR4, apparaissent similaires à ceux de la population à tropisme détecté CCR5 à l'inclusion, sur la base des données disponibles.

### **3.2.2 Patients en échec du traitement par CELSENTRI avec un virus à tropisme détecté CCR5 (patients CCR5 à l'inclusion)**

« Résistance phénotypique :

Chez les patients avec un virus à tropisme détecté CCR5 au moment de l'échec au traitement par CELSENTRI, 15 des 36 patients avaient un virus à sensibilité réduite au CELSENTRI.

Chez les 21 patients restant, il n'y a pas eu de preuve de présence de virus à sensibilité réduite.

Par conséquent, la poursuite du traitement par CELSENTRI après échec ne peut pas être recommandée de façon générale, indépendamment du tropisme viral observé.

Résistance génotypique :

Le profil de résistance des virus des patients pré-traités n'a pas encore été entièrement caractérisé. Des mutations spécifiques associées à une sensibilité réduite au maraviroc ont été identifiées pour les virus de 5 patients mais pour chaque patient il y avait un profil unique de mutations » (extrait RCP).

## **3.3 Tolérance**

L'évaluation des événements indésirables liés au traitement est fondée sur les données regroupées provenant des deux études de phase IIb/III (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2) à la dose recommandée chez des patients infectés par le VIH-1 détecté à tropisme CCR5.

Le nombre d'événements indésirables liés au traitement a été similaire entre les deux groupes (50% dans le groupes CELSENTRI + TFO versus 44,5% dans les groupes placebo +TFO).

Les interruptions de traitement pour cause d'événements indésirables liés au traitement étaient comparables entre les deux groupes (2,3% dans le groupe CELSENTRI + TFO versus 2,4% dans le groupe placebo+TFO).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études de phase IIb/III à la dose recommandée ont été des nausées, céphalées et diarrhée.

Les effets indésirables survenant plus fréquemment dans le groupe CELSENTRI +TFO que dans le groupe placebo+TFO avec une incidence > 1 %. ont été les suivants :

Incidence  $\geq$  1/100 à < 1/10 :

- élévation de l'alanine-aminotransférase, de l'aspartate-aminotransférase, de la gamma-glutamyltransférase, diminution du poids
- vertige, paresthésie, dysgueusie, somnolence
- toux
- vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, dyspepsie, constipation
- rash, prurit
- spasmes musculaires, dorsalgie
- asthénie
- insomnie

Incidence ( $\geq$  1/10) :

- nausée

Les effets indésirables peu fréquents (< 1%) survenus chez les patients dans le groupe CELSENTRI au cours des études de phase III ont été les suivants :

- infarctus du myocarde, ischémie myocardique
- pancytopénie, neutropénie, adénopathie
- perte de conscience, épilepsie, petit mal, convulsion, paralysie faciale, neuropathie multiple, aréflexie
- détresse respiratoire, bronchospasme
- pancréatite, hémorragie rectale
- insuffisance rénale, polyurie
- myosite
- pneumonie
- cirrhose hépatique
- hallucination

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire.

Anomalies biologiques

Anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) fondée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales.

(analyse combinée, jusqu'à 48 semaines)

<b>Paramètre biologique</b>	<b>Limite</b>	<b>Celsentri +TFO deux fois par jour N = 421* (%)</b>	<b>placebo +TFO N = 207* (%)</b>
Aspartate-aminotransférase	> 5,0 x LSN	4,5	2,9
Alanine-aminotransférase	> 5,0 x LSN	2,4	3,4
Bilirubine totale	> 5,0 x LSN	5,7	5,3
Amylase	> 2,0 x LSN	5,5	5,8
Lipase	> 2,0 x LSN	4,9	6,3
Nombre absolu de neutrophiles	< 750/mm <sup>3</sup>	3,8	1,9

LSN : Limite supérieure de la normale

\* Pourcentages basés sur le nombre total de patients évalués pour chaque paramètre biologique

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risques connus (stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours). Leur fréquence de survenue n'est pas connue.

Effet potentiel sur l'immunité : les antagonistes du CCR5 pourraient diminuer la réponse immunitaire à certaines infections. Cela doit être pris en considération lors du traitement de certaines infections telles que la tuberculose active ou des infections fongiques invasives. L'incidence des infections opportunistes définissant le SIDA était similaire entre les bras CELSENTRI et placebo lors des études cliniques.

Syndrome de restauration immunitaire : chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes.

Un cas d'hépatotoxicité avec symptômes d'allergie possiblement induit par CELSENTRI a été rapporté au cours d'une étude chez les volontaires sains. De plus, une plus grande fréquence des effets indésirables hépatiques a été observée au cours des études chez les patients prétraités infectés par le VIH, mais il n'y a pas eu globalement d'augmentation des anomalies des tests de la fonction hépatique de grades 3-4.

Tolérance cardiovasculaire : les données d'utilisation de CELSENTRI sont limitées chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère. En conséquence des précautions particulières doivent être prises lors du traitement chez ces patients.

### **3.2. Conclusion**

L'efficacité de CELSENTRI en association à un traitement de fond optimisé chez des patients en échec de traitement par antirétroviraux, infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 a été évaluée dans le cadre de 2 études cliniques de phase IIb/III (MOTIVATE I et MOTIVATE II). Une analyse combinée de ces deux études à 48 semaines a été réalisée.

L'évaluation du tropisme viral CCR5 a été réalisée à l'aide du test phénotypique actuellement disponible.

Selon le Laboratoire, la réalisation de ce test, préalable à toute utilisation de CELSENTRI, demande une charge virale détectable, voire supérieure à 1000 copies/ml. En effet la sensibilité de ce test utilisée au cours des essais cliniques est de 96% lorsque la charge virale est  $\geq$  1000 copies/ml, 94% lorsque la charge virale est entre 500 et 1000 copies/ml et 77 % lorsque la charge virale est entre 100 et 500 copies/ml. Par ailleurs, le délai maximum entre le prélèvement de l'échantillon sanguin et la réception des résultats par le centre de prélèvement serait de 4 semaines. En conséquence la Commission souligne qu'un changement de tropisme viral pourrait néanmoins intervenir chez certains patients en l'attente des résultats du test pendant ce délai de 4 semaines.

A 48 semaines, l'efficacité virologique (en termes de réduction de la charge virale par rapport à l'inclusion) de CELSENTRI + TFO (2fois/jour) a été supérieure à celle du placebo+ TFO (Traitement de Fond Optimisé) : différence entre les 2 traitements ( $\log_{10}$  copies/ml) : -1,05 [-1,33 ; -0,78].

A 48 semaines, l'analyse des résultats sur les critères secondaires (pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 < 400 copies/ml, pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 < 50 copies/ml et variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion) confirme les résultats observés sur le critère principal.

Chez les patients en échec de traitement par CELSENTRI, environ 60 % des sujets étaient infectés par un virus à tropisme détecté CXCR4 dans le groupe CELSENTRI et 6 % des sujets dans le groupe placebo.

Une analyse clonale, conduite à partir du virus de 20 sujets (16 sujets du groupe CELSENTRI et 4 sujets du groupe placebo) a indiqué que les virus à tropisme détecté CXCR4 émergeaient d'un réservoir préexistant CXCR4 non détecté à l'inclusion, plutôt que d'une mutation des virus à tropisme CCR5 présents à l'inclusion.

Chez 44 patients, en échec du traitement par CELSENTRI avec des virus utilisant le co-récepteur CXCR4, une analyse du tropisme a montré que la population virale après arrêt du traitement revenait à un tropisme détecté initialement CCR5 chez la majorité des patients au cours de la période de suivi.

Le profil de résistance des virus des patients pré-traités n'a pas encore été entièrement caractérisé.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études de phase IIb/III à la dose recommandée ont été des nausées, céphalées et diarrhée.

La fréquence des infections opportunistes SIDA et des cancers a été similaire dans les 2 groupes. Les antagonistes du CCR5 pourraient diminuer la réponse immunitaire à certaines infections. Cela doit être pris en considération lors du traitement de certaines infections.

Une plus grande fréquence des effets indésirables hépatiques a été observée dans le groupe CELSENTRI, cependant il n'y a pas eu globalement d'augmentation des anomalies des tests de la fonction hépatique de grades 3-4.

Les données d'utilisation de CELSENTRI sont limitées chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire sévère.

## **4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'infection par le VIH entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité, associée à d'autres antirétroviraux chez des patients adultes pré-traités par antirétroviraux, en échec de traitement, infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 est important

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH est important. Dans la population correspondant à l'indication de CELSENTRI (patients adultes infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités par des antirétroviraux), le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA, notamment par la mise à disposition de nouveaux moyens thérapeutiques efficaces en cas de résistance ou d'échec aux traitements actuels, constitue un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer directement l'impact de CELSENTRI sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie.

Néanmoins, au vu des résultats sur la réduction de la charge virale et sur l'augmentation parallèle des CD4, un impact théorique faible peut être attendu sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH. La transposabilité de cet impact à la vraie vie n'est pas assurée compte tenu :

- des incertitudes sur le repérage des patients uniquement éligibles au traitement compte tenu du changement de tropisme viral possible au cours de la période nécessaire à l'obtention des résultats du seul test de tropisme actuellement disponible (période pouvant aller jusqu'à 4 semaines)
- de l'absence de données de suivi à long terme des patients traités par CELSENTRI.

Aussi, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de présumer de la réponse que CELSENTRI pourrait apporter au besoin de santé publique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour CELSENTRI.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités chez les patients prétraités en échec de traitement infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5.

Le service médical rendu de ces spécialités est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez des patients adultes en échec de traitement par antirétroviraux, infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, l'efficacité et la tolérance de CELSENTRI (associé à un traitement antirétroviral de fond optimisé) ont été comparées à 48 semaines à celles d'un placebo (associé à traitement de fond antirétroviral optimisé).

Compte tenu, d'une part :

- de l'intérêt de disposer d'un médicament dans une nouvelle classe d'antirétroviral : les antagonistes du récepteur CCR5
- de la supériorité de son efficacité virologique par rapport au comparateur étudié

mais d'autre part :

- des incertitudes sur le repérage des patients uniquement éligibles au traitement
- de l'absence de données de suivi à long terme des patients en échec de traitement par CELSENTRI, notamment sur les mécanismes d'échappement viral et de leurs conséquences

la Commission considère que CELSENTRI, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes en échec de traitement avec une charge virale  $\geq 1000$  copies/ml,

- ayant eu un traitement antérieur de 6 mois minimum comportant au moins un médicament provenant de trois des quatre classes de médicaments antirétroviraux [ $\geq 1$  inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI),  $\geq 1$  inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI),  $\geq 2$  inhibiteurs de la protéase (IP), et/ou de l'enfurvirtide
- ou une résistance documentée (par tests génotypique ou phénotypique) à trois des quatre classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP ou inhibiteurs de fusion).

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Les recommandations relatives à la prise en charge des personnes infectés par le VIH (rapport YENI) ont été publiées en 2006 ; ces recommandations sont actuellement en cours d'actualisation pour 2008.

#### 4.3.1 Prise en charge des personnes infectées par le VIH (Echec majeur et multi-échec thérapeutique)

D'après : « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI » ([www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)).

##### POINTS FORTS\*

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral. Chez un patient en succès thérapeutique, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas (AIIa).
- La persistance d'une réplication virale (charge virale > 500 copies/ml) sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'experts recommande en ce qui concerne les situations d'échec virologique (cf. tableau 6) :

- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;
- d'analyser l'échec virologique en évaluant la situation clinique, le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;
- de prendre en compte, pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, l'ensemble de l'historique thérapeutique et de réaliser un test génotypique sous traitement (AIIa). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;
- en l'absence de mutations de résistance sous traitement, d'évaluer et d'optimiser en priorité l'observance, en s'aidant des dosages pharmacologiques (BIII) ;
- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (AIIa)

---

\* Gradation des recommandations :

A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé

B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire

C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :

I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés

II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle

III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture

b : données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé.

Tableau 6 : Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Echec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	<p><u>Choix préférentiels :</u>                      2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111,112]                      2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs »)</p> <p><u>Alternative (surtout au-delà du 2<sup>e</sup> échec) :</u>                      2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r]+INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)</p>
INTI et INNTI et IP/r	<p>Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique)                      Choix IP/r : actif selon le résultat du génotype de résistance :                      Surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r.</p>

#### 4.3.2. Place de la spécialité CELSENTRI dans la stratégie thérapeutique

L'efficacité et la tolérance de CELSENTRI associé à un traitement antirétroviral optimisé ont été évaluées à 48 semaines par rapport à celle d'un placebo associé à un traitement antirétroviral optimisé, dans le cadre de deux études cliniques de phase IIb/III (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2).

Compte-tenu des résultats observés dans ces études, CELSENTRI en association à un traitement optimisé peut être utilisé chez des patients adultes en échec de traitement par antirétroviraux, infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5.

Dans la mesure où la prévalence des virus VIH-1 à tropisme CCR5 diminue au cours de l'évolution de la pathologie, plus les patients évoluent vers un immunodépression, plus ils sont susceptibles de porter des virus à tropisme CXCR4. En conséquence, la place précise de CELSENTRI n'est pas encore bien déterminée.

#### 4.4. Population cible

La population cible de la spécialité CELSENTRI correspond à la population des patients adultes prétraités avec une charge virale  $\geq 1000$  copies/ml pris en charge à l'hôpital, ayant eu

- un traitement antérieur de 6 mois minimum comportant au moins un médicament provenant de trois des quatre classes de médicaments antirétroviraux [ $\geq 1$  inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI),  $\geq 1$  inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI),  $\geq 2$  inhibiteurs de la protéase (IP), et/ou de l'enfuvirtide
- ou une résistance documentée (par tests génotypique ou phénotypique) à trois des quatre classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP ou inhibiteurs de fusion)

Selon le rapport de l'Institut de veille sanitaire sur la surveillance du VIH / SIDA<sup>1</sup> entre 1996 et 2005, le nombre de personnes séropositives en France fin 2005 peut être estimée par :

- la méthode par rétrocalcul à 106 000 patients [67 000 à 175 000],

<sup>1</sup> INVS- Lutte contre le VIH/SIDA et les infections sexuellement transmissibles en France -10 ans de surveillance 1996- 2005

- la méthode directe à 134 000 patients [100 000 à 170 000].  
Parmi ces patients, 98,4 % seraient infectées par le virus VIH-1.  
Parmi ces patients, environ 80,5% seraient traités<sup>2</sup>.  
Seuls 21,3% des patients traités auraient une charge virale  $\geq 1\ 000$  copies/ml) et environ 55% seraient résistants à au moins un IN, un INN et plus d'un IP<sup>3</sup>.  
Chez ces patients, environ 50% auraient un tropisme viral détecté CCR5<sup>4</sup>.

Sur ces bases, la population cible de CELSENTRI peut être estimée à environ 5 000 patients ou 6 000 patients selon la méthode utilisée pour estimer la prévalence du VIH (respectivement méthode par rétrocalcul et méthode directe).

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission souligne que,

- la disponibilité du seul test actuellement disponible sur le marché à la date de l'adoption de l'avis de la Commission, dans l'attente de la mise à disposition d'autres tests de tropisme viral actuellement en cours d'évaluation
- la réalisation de ce test dans des conditions de sécurité et de qualité requises
- le respect du délai d'obtention des résultats du test annoncé par le laboratoire PFIZER,

sont des conditions indispensables au bon usage de ce médicament.

Cette spécialité devrait être réévaluée par la Commission dès la mise à disposition des tests de tropisme viral actuellement en cours d'évaluation.

4.5.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

---

<sup>2</sup> Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - ([www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)).

<sup>3</sup> Costagliola et al. Prevalence of HIV-1 Drug Resistance in Treated Patients : a French Nationwide Study . J Acquir Immune Defic Syndr . Volume 00, Number 0, Month 0, 2007

<sup>4</sup> Avis d'expert