

**Résumé du rapport final
MARIMUNO ANRS 145**

RRF
280806

1	Promoteur : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. ANRS.	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Maraviroc, Celsentri®	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : MARAVIROC. Chaque comprimé pelliculé contient soit 150 mg soit 300mg.	
4	Titre complet de la recherche : Etude pilote évaluant l'intérêt d'une intensification par maraviroc (Celsentri®) chez des patients infectés par le VIH-1 présentant une restauration immunitaire insuffisante malgré une charge virale contrôlée par un traitement antirétroviral.	
5	Investigateur(s)¹ : Investigateur coordonnateur : Dr. Lise Cuzin Co-investigateur coordonnateurs : Pr. Jacques Reynes. Nombre d'investigateurs principaux dans l'essai : 20 investigateurs principaux correspondant à 20 centres déclarés	
6	Lieux de recherche et centres² : 18 lieux de recherche représentant 20 centres investigateurs	
7	Publications³ : Publication en cours de finalisation <u>Présentation congrès</u> ▪ Pharmacokinetic interactions between maraviroc and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in Marimuno-ANRS 145 study. Courbon E, Cuzin L, Ghosn J, Trabelsi S, Reynes J, Barbuat C, Katlama C, Corbeau P, Lascoux-Combe C, Raffi F, Flandre P, Peytavin G. <i>13th European AIDS conference (EACS) Belgrade, 2011</i> ▪ Maraviroc intensification of stable antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with insufficient immune restoration: MARIMUNO-ANRS 145 study. Cuzin L, Trabelsi S, Delobel P, Barbuat C, Reynes J, Allavena C, Peytavin G, Ghosn J, Lascoux-Combe C, Corbeau P, Flandre P and the ANRS 145 MARIMUNO Study group. <i>Submitted</i>	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 28/09/2009	II
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 31/01/2011	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Objectif principal : Evaluer le bénéfice immunologique d'une intensification de 24 semaines par maraviroc (Celsentri®), chez des patients sous traitement antirétroviral stable (≥ 6 mois) et efficace (CV<50 copies/mL) avec reconstitution immunologique incomplète (CD4<350 cellules/mm ³ et gain de CD4<100 cellules/mm ³ au cours des 24 derniers mois). Objectifs secondaires : - Etudier l'efficacité du maraviroc : (1) Proportion de patients ayant gagné plus de 50 CD4/mm ³ à S24 ; (2) Proportion de patients ayant gagné plus de 100 CD4/mm ³ à S24 - Du point de vue virologique : (1) Proportion de patients avec charge virale < 50 copies/mL à S12 et S24; (3) Pente de décroissance de l'ADN VIH entre S00 et S24; (3) Fréquence d'apparition des mutations chez les patients en échec virologique; (4) Evolution du tropisme R5/X4 sous traitement - Etudier la durabilité de l'effet du maraviroc : Evolution des CD4 entre S24 et S36 - Pharmacologie: (1) Mesurer les concentrations plasmatiques résiduelles de maraviroc et des antirétroviraux en cours à S04, S12 et S24 et au moment de l'échec le cas échéant; (2) Mesurer la corrélation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité immunologique à S24 - Etudier la tolérance du traitement avec maraviroc en décrivant: (1) la fréquence de survenue des événements indésirables (EI) quel que soit le degré de causalité et la classe d'imputabilité entre S00 et S36; (2) la morbidité liée au VIH et non liée au VIH sous traitement; (3) la fréquence des syndromes de reconstitution immunitaire	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

	<p>Sous-études immunologiques (n=40): L'objectif est d'étudier l'effet de l'antagoniste de CCR5 sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les profils de différenciation, d'activation et d'expression des chémorécepteurs des lymphocytes T CD4 et CD8 - l'éventuelle diminution de la cytopathogénicité via la réduction de l'apoptose - la possible diminution de l'activation immunitaire cellulaire ainsi que l'inhibition de l'internalisation des ligands de CCR5 que sont CCL3, CCL4 et CCL5 - les réponses des lymphocytes T CD4 et T CD8 spécifiques de divers agents infectieux. <p>Sous études virologiques : Les objectifs sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - quantification la charge virale ARN VIH résiduelle en dessous de 50 copies/mL - étude de la décroissance de l'ADN VIH-1 dans les réservoirs cellulaires : quantification des formes intégrées et non intégrées d'ADN VIH-1 - études génotypique et phénotypique de l'évolution du tropisme R5/X4 dans les réservoirs cellulaires - étude de la reconstitution immunologique du GALT via la population de lymphocytes T CD4+ CCR9+ $\alpha 4\beta 7+$ circulants
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴: Essai pilote non comparatif où les patients seront leurs propres témoins sur le critère principal de pente de CD4. Le critère principal est en effet la différence de pente de CD4 (pente des CD4 sous intensification par du Maraviroc – pente des CD4 avant intensification).</p>
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :</p>
12.1	- nombre de personnes prévues : 60
12.2	- nombre de personnes analysées : 57
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Patients adultes, infectés par le VIH-1</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - Infection par le VIH-1 (confirmation par un Western-Blot complet ou par une mesure de l'ARN VIH plasmatique antérieure à la pré-inclusion à S-12) - Patient sous traitement ARV efficace bien toléré pouvant être maintenu pendant les 48 semaines de l'étude et non modifié au cours des 6 derniers mois - CD4 < 350 cellules/mm³ - Ayant une charge virale plasmatique < 50 copies/mL depuis au moins 24 mois avant l'inclusion (3 mesures par an au moins espacées d'au moins 8 semaines) - Gain de CD4 < 100/mm³ au cours des derniers 24 mois (3 mesures par an au moins espacées d'au moins 8 semaines). Afin de faciliter la sélection des patients le Centre de Méthodologie et de Gestion fournira aux investigateurs une feuille Excel (ou Access) permettant de calculer la pente des CD4 sur les 24 derniers mois (au moins 3 mesures par an). Après saisie des données (dates et valeurs des lymphocytes T CD4) le calcul de la pente sera effectué automatiquement permettant de savoir si le patient remplit ce critère d'inclusion. - Patient naïf de maraviroc - Pour les femmes en âge de procréer, utilisation d'une contraception efficace (autre que le préservatif) pendant toute la durée de l'étude et test de grossesse négatif (β HCG plasmatique) à la pré-inclusion - Pour les hommes en âge de procréer, utilisation d'une contraception efficace permettant d'éviter une grossesse chez leur partenaire (contraception hormonale ou dispositif intra-utérin chez la partenaire) - Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le patient et l'investigateur (au plus tard le jour de la pré-inclusion et avant tout examen nécessité par l'étude) - Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale d'un pays membre de la Communauté Européenne <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection par le VIH-2 - Tropisme X4 pur à l'inclusion - Patient(e) ayant un projet d'enfant à court terme - Femme sans contraception efficace (dispositif intra-utérin ou contraception hormonale) ; - Femme enceinte ou allaitante - Traitement en cours par une molécule en cours de développement - Pathologie évolutive pouvant être à l'origine d'une diminution des CD4 non liée à l'infection par le VIH (maladie hématologique, tuberculose) - Traitement par interféron en cours ou nécessaire à court terme pour une hépatite chronique B ou C,

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<p>tout autre traitement immuno-modulateur par voie systémique, ou vaccin anti-VIH à l'étude, toute chimiothérapie, actuelle ou passée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à l'arachide et/ou au soja - Hépatite aiguë quelle qu'en soit la cause non résolue au moment de l'inclusion, ou cirrhose décompensée - Toute condition susceptible de compromettre, selon l'investigateur, la tolérance du traitement et/ou la compliance du patient au protocole - Toute condition biologique ou clinique de grade III ou IV selon l'échelle ANRS - Personnes placées sous sauvegarde de justice - Sujet participant à une autre recherche comprenant une période d'exclusion toujours en cours à la pré-inclusion
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Maraviroc 150 mg 1 comprimé per os matin et soir- A0564088 exp. 07/2010, 1337108F exp. 09/2011, 1314118F exp. 10/2011, 1239099F exp. 08/2012</p> <p>Maraviroc 300 mg 1 comprimé ou 2 comprimés per os matin et soir – A1210108 exp. 09/2010, 0893128F exp 11/2011, 0939128F exp 11/2011</p>
15	<p>Durée du traitement⁶ : Durée maximale 24 semaines</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p>
17	<p>Critère(s) d'évaluation :</p>
17.1	<p>Critère de jugement principal :</p> <p>Le critère de jugement principal est le gain de CD4 en valeur absolue et en pourcentage entre S00 et S24 en intention de traiter.</p> <p>Principaux critères de jugement secondaires:</p> <p>Proportion de patients ayant gagné plus de 50 CD4/mm³ entre S00 et S24</p> <p>Proportion de patients ayant gagné plus de 100 CD4/mm³ entre S00 et S24</p> <p>Proportion de patients avec charge virale < 50 copies/mL à S12 et S24</p> <p>Pente de décroissance de l'ADN VIH entre S00 et S24</p> <p>Evolution des lymphocytes T CD4 entre S24 et S36 (valeur absolue et %)</p> <p>Fréquence d'apparition des mutations chez les patients en échec virologique</p> <p>Evolution du tropisme R5/X4 sous traitement</p> <p>Concentrations plasmatiques résiduelles de maraviroc et des ARV en cours à S04, S12 et S24, et au moment de l'échec le cas échéant</p> <p>Corrélation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité immunologique à S24</p> <p>Fréquence de survenue de tous les EI quel que soit le grade entre S00 et S36</p> <p>Morbidité non liée au VIH sous traitement</p> <p>Fréquence des syndromes de reconstitution immunitaire</p> <p>Progression de l'infection par le VIH définie par la survenue des événements cliniques de stade B ou C liés au VIH et par la survenue de décès</p> <p>Fréquence et causes des modifications ou arrêts de traitement</p>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p><i>Stratégie d'analyse</i></p> <p>L'analyse principale est effectuée en intention de traiter. La population en intention de traiter sera constituée par tous les patients entrant dans l'étude et ayant satisfaisant aux critères d'inclusion et de non inclusion définis par le protocole.</p> <p>Les arrêts du traitement de l'étude et les sorties d'étude seront considérés comme des échecs de la stratégie utilisée pour les critères secondaires. Néanmoins concernant le critère principal (différence d'augmentation des lymphocytes CD4 entre les 2 périodes de l'étude) ces patients ne pourront être considérés comme des échecs mais seront censurés. Une analyse sera faite pour déterminer si ces patients ont des caractéristiques distinctes des patients restant suivis dans l'étude et sous traitement de l'étude. Une analyse sous traitement sur données disponibles sera également effectuée.</p>

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<p>Soixante patients ont été inclus dans l'essai (un patient a abandonné entre le screening, S-12, et l'inclusion définitive au J0 de l'étude). Trois patients sont sortis de l'essai avant S24 et donc ne sont pas inclus dans le calcul du critère principal.</p> <p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p>L'analyse en intention de traiter (ITT) porte sur 57 patients, la médiane des pentes individuelles de CD4 était de +15.8 (Inter quartil Range -6.8–33.2) cellules/an avant intensification du maraviroc et de 27.3 (IQR, -20.3–91.7) cellules/an sous intensification par Maraviroc. La médiane de la différence des pentes était de 22.6 (IQR, -36.3–61.0, $p=0.084$). La population sous-traitement inclus 48 patients n'ayant pas arrêté le maraviroc et la médiane des différences de pentes de CD4 était aussi de 22.6 (IQR, -15.5-72.4, $p=0.04$)</p> <p>Dans la population en ITT, la médiane d'augmentation des CD4 entre J0 et S24 était de +19 (IQR, -10–41) cellules/mm³ et la médiane de baisse de CD4 entre S24 et S36 était de -10.5 (IQR, -44–27). Des résultats similaires étaient observés dans la population sous traitement.</p> <p>Dans la population sous traitement, les médianes de concentrations totales de Maraviroc étaient de 103.5 (IQR, 51–188), 74 (IQR, 52–139, et 97.5 (IQR, 63–189) ng/ml à S4, S12 et S24 et les médianes de concentrations libres de Maraviroc étaient de 42.5 (IQR, 21–88.5), 30 (IQR, 20–60, et 46 (IQR, 22–76) ng/ml à S4, S12 et S24.</p> <p>Les concentrations de maraviroc étaient globalement plus élevées pour des dosages plus faibles et plus élevées pour des combinaisons incluant un inhibiteur de protéase par rapport aux combinaisons incluant un analogue non-nucléosidique de la reverse transcriptase.</p> <p>Aucune caractéristique à l'entrée dans l'étude (Tropisme, Dosage, Régime avec IP, régime avec NNRT, niveau de nadir CD4) n'était trouvée associée avec la pente des CD4 sous Maraviroc ou la différence de pentes.</p> <p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>Onze événements indésirables de grade 3-4 étaient rapportés chez 7 participants et un seul événement (adénopathie cervicale tuberculeuse) était potentiellement lié au maraviroc.</p> <p>- Conclusion :</p> <p>L'essai a pu montrer une augmentation de la pente des CD4 sous maraviroc qui était significative ($p=0.04$) dans la population sous traitement et une nette tendance ($p=0.08$) dans la population en ITT.</p>
20	Date du rapport : 09/02/2012
21	Numéro EudraCT : 2009-011171-76
22	Date de transmission du rapport : 16/02/2012 Signature : Nom / qualité : Pr. Jean-François Delfraissy / Directeur de l'ANRS