Exercice n° 5 : **Jouer les intermédiaires : utile ou risqué ?**

Le *maraviroc* (Celsentri°) est un antirétroviral antagoniste des corécepteurs CCR5 sur lequel certains virus HIV-1 se fixent pour pénétrer dans les lymphocytes. Il est commercialisé en France, à la suite d'une autorisation de mise sur le marché européenne, selon la procédure centralisée, pour le traitement des malades infectés par un virus HIV-1 à tropisme CCR5 et en situation de multiéchecs des traitements antirétroviraux (lire dans ce numéro pages 170-174). Son dossier d'évaluation clinique repose sur deux essais comparatifs en double aveugle versus placebo. Pour vous exercer à la lecture critique des rapports d'évaluation émis par les organismes chargés du médicament, l'équipe *Prescrire* vous propose de répondre à quelques questions après avoir lu un bref extrait du compte rendu de ces essais, tel qu'il figure dans le rapport de l'Agence européenne du médicament. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA DISCUSSION SCIENTIFIQUE DU RAPPORT DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (1)

Methods (for both studies)

Study participants
The main inclusion criteria were :
– CCR5 tropic HIV-1 at baseline (TrofileTM HIV Entry Tropism assay)
– Minimum 6 months of prior treatment with at least 1 agent (2 agents for PIs) from 3 of 4 antiretroviral drug classes or documented resistance to three of the four antiretroviral drug classes (by virologic genotypic/phenotypic assay);
– Plasma HIV-1 RNA ≥ 5000 copies/ml while failing therapy or while not on therapy.
– Stable regimen (or no regimen) for a minimum of 4 weeks prior to screening.
– Age > 16 years (…)

Treatments

(…)

Table 9 Daily blinded study treatments administered

Treatment group	*Morning Treatment Regimen*	*Evening Treatment Regimen*
Maraviroc 300 mg QD + OBT*	*Placebo*	*Maraviroc 300 mg*
Maraviroc 300 mg BID + OBT*	*Maraviroc 300 mg*	*Maraviroc 300 mg*
Matching Placebo + OBT	*Placebo*	*Placebo*

**Patients whose OBT included a PI (excepted tipranavir/ritonavir) and/or delavirdine received maraviroc 150 mg QD or 150 mg BID.*

Choice of Optimised Background Therapy (OBT) : investigators chose OBT with 3-6 approved antiretroviral agents (low dose ritonavir not counted), based on the results of resistance testing, treatment history and safety tolerability considerations (…)

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

Méthodologie (commune aux deux essais)

Participants à l'essai
Les principaux critères d'inclusion ont été :
– infection par un virus HIV à tropisme CCR5 lors de l'inclusion (test Trofile°) ;
– minimum de 6 mois de traitement antérieur avec au moins une substance (2 substances pour les inhibiteurs de la protéase du HIV) de 3 des 4 classes d'antirétroviraux ou résistance à 3 des 4 classes d'antirétroviraux (prouvée par des tests de résistance génotypique ou phénotypique) ;
– charge virale HIV-1 ≥ 5 000 copies/ml lors de l'échec thérapeutique ou en l'absence de traitement ;
– traitement médicamenteux stable (ou absence de traitement) durant au moins 4 semaines avant l'inclusion
– âge >16 ans (…)

Traitements

(…)

Tableau 9 - Traitements quotidiens administrés en aveugle

Groupe	*matin*	*soir*
maraviroc 300 mg x 1 + traitement optimisé*	*placebo*	*maraviroc 300 mg*
maraviroc 300 mg x 2 + traitement optimisé*	*maraviroc 300 mg*	*maraviroc 300 mg*
placebo + traitement optimisé	*placebo*	*placebo*

** Les patients dont le traitement optimisé incluait un inhibiteur de la protéase (sauf tipranavir/ritonavir) et/ou la délavirdine ont reçu le maraviroc à la dose de 150 mg une fois par jour ou 150 mg deux fois par jour.*

Choix de traitement optimisé : les investigateurs ont choisi un traitement optimisé avec 3 à 6 antirétroviraux commercialisés (des doses faibles de ritonavir n'étant pas prises en compte), basé sur les résultats de tests de résistance, l'historique du traitement et des arguments d'effets indésirables (…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 5 : **Jouer les intermédiaires : utile ou risqué ?**

Objectives
- Primary objective : to confirm superior viral reduction (mean changes from baseline in log10 plasma HIV-1 RNA) with maraviroc + OBT compared to OBT alone at week 24 (…)

Results
(…)

Table 15 Outcomes of randomised treatment at week 48 (pooled studies A4001027 and A1001028) [a]

Outcomes	*Celsentri 300 mg twice daily + OBT N = 426*	*OBT alone N = 209*
HIV-1 RNA Change from baseline log10 copies/ml	*-1.84*	*-0.78*
Proportion of patients with HIV RNA <400 copies/ml	*56.1 %*	*22.5 %*
Proportion of patients with HIV RNA <50 copies/ml	*45.5 %*	*16.7 %*
CD4+ cell count Change from baseline (cells/mm³)	*124.07*	*60.93*

(…) »

a- *Le compte rendu disponible ne comporte pas de données de mortalité. Au cours des essais comparatifs, 30 décès sont survenus sans différence de fréquence entre le maraviroc et le placebo (lire dans ce numéro pages 170-174).*

1- European Medicines Agency – CHMP "European Public Assessment Report (first published) - Celsentri : Scientific discussion" : 52 pages, mis en ligne sur le site internet de l'EMEA le 15 octobre 2007.

Objectifs
- Objectif principal : confirmer la supériorité de l'association maraviroc + traitement optimisé par rapport au traitement optimisé seul, en termes de réduction moyenne de la charge virale HIV-1 (exprimée en variation logarithmique) à la 24e semaine (…)

Résultats
(…)

Tableau 15 - Résultats concernant les patients randomisés à 48 semaines (essais A4001027 et 4001028 regroupés)

Critères de jugement	*Celsentri° 300 mg x 2 + traitement optimisé n = 426*	*traitement optimisé seul n = 209*
Modification de charge virale par rapport au début de l'essai (log10 copies/ml)	*-1,84*	*-0,78*
Proportion de patients avec une charge virale < 400 copies/ml	*56,1 %*	*22,5 %*
Proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/ml	*45,5 %*	*16,7 %*
Modification du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport au début de l'essai (cellules/mm³)	*124,07*	*60,93*

(…) »

Traduction ©La revue Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 5 : **Jouer les intermédiaires : utile ou risqué ?**

Questions

Question n° 1

Quelles sont les attentes des patients et des soignants, en termes d'efficacité, pour un traitement anti HIV ?

Question n° 2

Dans ces essais, est-il justifié de ne pas avoir choisi des critères cliniques correspondant aux attentes des patients ?

Question n° 3

Quels sont les critères d'évaluation choisis dans ces essais ? Vous paraissent-ils pertinents ?

Question n° 4

Est-il cohérent d'arrêter à 48 semaines la surveillance des malades traités dans ces essais ?

Question n° 5

Le choix des traitements dans ces essais vous paraît-il justifié et éthique, notamment pour les malades des groupes témoins ?

Question n° 6

Dans la mesure où le traitement optimisé n'était pas administré en aveugle, et où les critères d'évaluation sont objectifs, était-il nécessaire d'administrer en double aveugle le *maraviroc* ou le placebo ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

On attend d'un traitement antirétroviral de l'infection par le HIV surtout une diminution de la mortalité et/ou des complications cliniques de l'infection par le HIV.

Question n° 2

Le choix d'évaluer l'efficacité du traitement sur des critères non cliniques est justifié par la courte période d'observation : les essais ont duré 48 semaines. Dans cet intervalle, la probabilité d'avoir un nombre suffisant de décès pour permettre une comparaison fiable était faible (30 décès pour l'ensemble des essais). De même, il était peu probable d'observer suffisamment de complications cliniques dans chaque groupe.

Question n° 3

Les critères d'évaluation choisis sont des critères dits intermédiaires : l'évolution de la charge virale, et l'évolution du nombre de lymphocytes T CD4+. Leur choix est pertinent car diverses études ont montré que charge virale et taux de lymphocytes T CD4+ sont étroitement corrélés aux risques de complications cliniques et de décès par le HIV. Lorsque les critères intermédiaires choisis sont des critères d'évaluation utiles aux malades, on parle généralement de critères de substitution.

Question n° 4

Une surveillance des malades jusqu'à 48 semaines (durée des essais) est cohérente si l'on ne s'intéresse qu'à l'évaluation du traitement sur des critères biologiques. Mais il est indispensable de suivre à long terme les malades inclus dans ces essais pour recueillir suffisamment de données sur l'évolution clinique réelle et les effets indésirables, et permettre alors une conclusion plus fiable sur la balance bénéfices-risques du traitement.

Question n° 5

Chez les malades en situation de multiéchecs d'un traitement antirétroviral, il n'y a pas de traitement standard convenant à tous les malades. Individualiser le traitement antirétroviral pour chaque malade en fonction du profil des résistances est conforme aux recommandations de pratique clinique actuelles. Ajouter en plus de ce traitement optimisé soit du *maraviroc*, soit un placebo, est cohérent dans la mesure où il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Dans ces essais, les malades reçoivent tous le meilleur traitement antirétroviral recommandé actuellement. Il n'y a donc pas de perte de chance, notamment pour les malades des groupes témoins. Sur ce point ces essais sont éthiques.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Question n° 6

Le choix du double aveugle pour l'administration du *maraviroc* est nécessaire pour une évaluation rigoureuse, même si les critères d'évaluation sont objectifs. L'adhésion au traitement est un élément très important dans le succès ou non d'un traitement antirétroviral. Selon que le malade sait qu'il reçoit un placebo ou le *maraviroc*, il peut, consciemment ou non, être plus ou moins rigoureux dans le suivi du traitement antirétroviral optimisé. Par ailleurs, le double aveugle est indispensable pour évaluer de manière fiable les effets indésirables du *maraviroc*, et ne pas se laisser influencer par ce que l'on sait déjà de son profil d'effets indésirables et de celui des autres traitements administrés.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur les questions 1 à 4. Évaluer l'effet d'un traitement sur des critères cliniques nécessite parfois de recourir à des essais cliniques de très longue durée. Dans le cas de maladies graves pour lesquelles on a peu ou pas de traitements disponibles, cela conduit à retarder la mise à disposition de médicaments potentiellement utiles. Dans ces cas, on est tenté de recourir à des critères dits "intermédiaires". Mais cela ne dispense pas au final de rechercher une évaluation sur des critères cliniques (même après obtention de l'AMM).

Le recours aux critères intermédiaires est souvent abusif. Mieux vaut ne considérer ces critères comme valides que lorsque les données, notamment épidémiologiques, ont montré qu'il y a un lien direct entre l'évolution sur le critère intermédiaire et l'évolution clinique (on parle alors de critère de substitution). Ce n'est pas toujours le cas.

Par exemple, en cas d'hypertension artérielle, ce qui est utile aux patients hypertendus, c'est qu'un traitement puisse prévenir l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, etc. L'observation isolée d'une baisse de la pression artérielle dans un essai ne permet pas de répondre aux patients sur les bénéfices cardiovasculaires du traitement. Par exemple, la *doxazosine*, un alphabloquant, et l'*hydrochlorothiazide*, un diurétique, abaissent tous deux la pression artérielle. Mais l'*hydrochlorothiazide* est beaucoup plus efficace en termes de prévention de complications cardiovasculaires chez les patients hypertendus. De plus, un critère intermédiaire bien choisi pour sa bonne corrélation avec l'évolution de la maladie ne suffit pas. Un tel critère risque fort de méconnaître les effets du traitement dans d'autres domaines que celui de la maladie traitée. Ainsi, le *clofibrate* diminue le taux sanguin de cholestérol mais, dans un essai, il a augmenté la mortalité par excès de cancers.

Dans les cas où il existe déjà des médicaments ayant un bénéfice clinique prouvé en termes de morbimortalité (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémies, etc.), on doit exiger de tout nouveau médicament, soit une efficacité supérieure sur des critères cliniques, soit en l'absence d'efficacité supérieure, un gain en termes d'effets indésirables ou de facilité de traitement.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Dans tous les essais cliniques, mieux vaut se demander si le fait d'être inclus dans un essai et d'appartenir au groupe témoin constitue pour un malade une perte de chance potentielle. Pour qu'il n'y ait pas perte de chance, il faut que les malades du groupe témoin reçoivent le meilleur traitement disponible pour la maladie au moment de l'essai.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Chaque fois que cela est possible, un essai en double aveugle est préférable à un essai non aveugle ou partiellement aveugle. Si le malade et/ou ceux qui le soignent connaissent le traitement reçu, les sources de biais sont multiples, souvent inconscientes, en fonction des attentes par rapport au nouveau traitement. Cela conduit par exemple, à arrêter plus vite le traitement dans un groupe en face du même effet indésirable, à être plus ou moins exigeant quant au suivi des traitements associés, à arrêter plus vite un traitement pour "inefficacité", etc. De plus l'absence de double aveugle diminue fortement le niveau de preuves pour les effets indésirables ; la connaissance des traitements reçus pouvant influencer, consciemment ou non, leur recueil et l'appréciation de leur gravité.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "La charge virale HIV-1 : un critère indispensable" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (201 suppl.) : 884.
– Prescrire Rédaction "Concepts et méthodes. Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.

©La revue Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 8-10-13-17.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement