

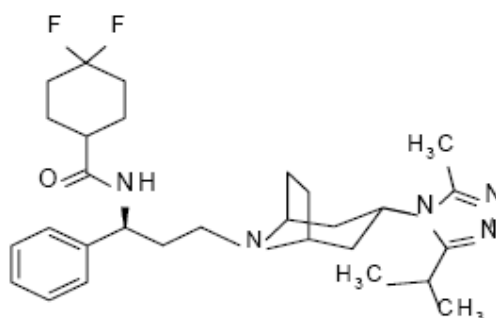
# MARAVIROC

## en pacientes VIH-1 con tropismo CCR5+

(Informe para el Comité de Actualización de la  
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía)  
25/06/2008

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** MARAVIROC 4,4-difluoro-N-[(1S)-3- [exo-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl) -8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl]cyclohexanecarboxamide. C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O.



**Indicación clínica solicitada:** tratamiento de pacientes adultos pre tratados infectados por cepas de VIH-1 con tropismo CCR5 detectable, en combinación con otros antirretrovirales.

**Autores / Revisores:** Eva Román Márquez / José Cabeza Barrera. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Ha sido revisado antes de su publicación por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales) y un representante de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** ninguno.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

**Nombre genérico:** Maraviroc

**Nombre comercial:** Celsentri®

**Laboratorio:** Pfizer S.A.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Antivirales de acción directa, otros antivirales.

Código ATC: J05AX09

**Vía de administración:** comprimidos recubiertos, vía oral

**Tipo de dispensación:** hospitalaria (H)

**Vía de registro:** procedimiento centralizado EMEA, 2007.

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (opcional)	Coste por unidad PVL con IVA	
Comp. 150 mg	60	659899	878,71 €	800,01 €	
Comp. 300 mg	60	659900	878,71 €	800,01 €	

#### **4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

##### **4.1 Mecanismo de acción.**

Maraviroc es un antagonista no competitivo y reversible del receptor CCR5 que normalmente se une a las quimiocinas quimiotácticas, proteínas inflamatorias de los macrófagos (MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$ ) y RANTES (regulador de la activación), expresadas y secretadas por las células T normales.

CCR5 juega un papel integral en el proceso de entrada del VIH-1 en las células hospedadoras mediante la interacción con la glicoproteína gp-120 del VIH-1. La unión de gp-120 del VIH-1 a CCR5 produce un cambio conformacional en la proteína de la cápsula vírica gp-41 permitiendo la fusión del virus con la célula T. Debido a la acción de maraviroc como antagonista del receptor de CCR5, el VIH-1 es incapaz de utilizar dicho receptor y no puede entrar en la célula.

Maraviroc no es activo frente a las cepas de VIH-1 que presentan tropismo frente al otro correceptor de quimiocinas CXCR4.

##### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

AEM, EMEA y FDA: Maraviroc, en combinación con otra terapia antirretroviral, está indicado en el tratamiento de adultos pre-tratados infectados sólo con VIH-1 con tropismo detectable a CCR5.

##### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

Maraviroc 150 mg, 300mg ó 600 mg dos veces al día (vía oral), aunque la dosis recomendada es 300 mg/12h.

En caso de asociarse a fármacos inductores del citocromo CYP3A4 maraviroc debe administrarse en dosis de 600 mg/12h, mientras que si se administra concomitantemente con fármacos inhibidores del citocromo CYP3A4 debe disminuirse la dosis a 150 mg/12h.

##### **4.4 Farmacocinética.**

> **Absorción:** La absorción de maraviroc es variable con múltiples picos. El pico medio de las concentraciones plasmáticas de maraviroc se alcanzó a las 2 horas (rango 0,5-4 horas) después de la administración de dosis únicas de comprimidos comerciales de 300 mg administrados por vía oral a voluntarios sanos. La farmacocinética de maraviroc oral no es proporcional a la dosis a lo largo del rango de dosis. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es del 23% y se espera que sea del 33% para 300 mg. Maraviroc es un sustrato para la P-glicoproteína transportadora de salida.

La administración concomitante de un comprimido de 300 mg con un desayuno de alto contenido graso disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC de maraviroc en un 33% en voluntarios sanos. No hubo ninguna restricción alimenticia en los estudios que demostraron la eficacia y la seguridad de maraviroc. Por lo tanto, maraviroc puede administrarse con o sin alimentos a las dosis recomendadas.

> **Distribución:** maraviroc se une (aproximadamente en un 76%) a las proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa-1 glicoproteína ácida. El volumen de distribución de maraviroc es de aproximadamente 194 L.

> **Metabolismo:** los estudios en humanos e in vitro utilizando microsomas de hígado humano y enzimas expresadas han demostrado que maraviroc se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 a metabolitos que son básicamente inactivos frente al VIH-1. Los estudios in vitro indican que el CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de maraviroc. Además, los estudios in vitro indican que las enzimas polimórficas, CYP2C9, CYP2D6 y CYP2C19, no contribuyen de forma significativa al metabolismo de maraviroc.

Maraviroc es el principal componente circulante (aproximadamente el 42% de radioactividad) después de una única dosis oral de 300 mg. El metabolito circulante más significativo en seres humanos es una amina secundaria (aproximadamente el 22% de radioactividad) obtenido por la N-desalquilación. Este metabolito polar no tiene actividad farmacológica significativa. Otros metabolitos son productos de la mono-oxidación y solamente son componentes menores de la radioactividad plasmática.

> **Eliminación:** se realizó un estudio de balance masas/excreción utilizando una dosis única de 300 mg de maraviroc marcado con C<sup>14</sup>. Se recuperó aproximadamente el 20% del radiomarcado en la orina y el 76% en las heces durante un periodo de 168 horas. Maraviroc fue el principal componente presente en la orina (8% de la dosis de media) y heces (25% de la dosis de media). El resto se excretó como metabolitos. Tras la administración intravenosa (30mg), la semivida de maraviroc fue de 13,2 h, el 22% de la dosis fue excretada inalterada en la orina y los valores del aclaramiento renal fueron 44,0 L/h y 10,17 L/h respectivamente.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento:

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Maraviroc (Celsentri®)	Enfuvirtida (Fuzeon®)
<b>Presentación</b>	150mg/comp 300mg/comp 600mg/comp	90 mg/vial
<b>Posología</b>	150mg/12h 300mg/12h 600mg/12h	90 mg/12h
<b>Características diferenciales</b>	<p>El maraviroc es un inhibidor del correceptor CCR5, que es la vía de entrada predominante del VIH en los linfocitos T.</p> <p>Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos pre tratados infectados por cepas de VIH-1 con tropismo CCR5 detectable, en combinación con otros antirretrovirales.</p>	<p>La enfuvirtida actúa bloqueando la penetración del VIH-1 en los linfocitos T CD4+, al inhibir el proceso por el que la cubierta viral se funde con la membrana celular, impidiendo la penetración del contenido viral en los linfocitos CD4+.</p> <p>Está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 que han recibido tratamiento, y a los que les han fallado los tratamientos con al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases antirretrovirales, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, o que tienen intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos.</p>

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

En el informe EPAR de la EMEA se describen 2 ensayos fase III, doble ciego y randomizados que incluyeron 1076 pacientes afectados de VIH-1 con tropismo CCR5, 209 de los cuales recibieron placebo:

- MOTIVATE 1 (A4001027): Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects.
- MOTIVATE 2 (A4001028): Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects.

Estos dos ensayos tienen un diseño similar y comparan maraviroc 300 mg una vez al día frente a maraviroc 300 mg dos veces al día y frente a placebo (2:2:1), todos en combinación con tratamiento antirretroviral de base optimizado (TBO) en pacientes VIH-1 con tropismo CCR5.

A continuación, se muestran las tablas de características basales en ambos estudios:

Características	STUDY A4001027			STUDY A4001028		
	Maraviroc QD	Maraviroc BID	Placebo	Maraviroc QD	Maraviroc BID	Placebo
<b>N</b>	232	235	118	182	191	91
<b>Hombres, n (%)</b>	210 (91)	212 (90)	106 (90)	153 (84)	170 (89)	79 (87)
<b>Mujeres, n (%)</b>	187 (81)	197 (84)	99 (84)	149 (82)	166 (87)	79 (87)
<b>Media de edad (rango)</b>	46 (19-75)	46 (25-69)	46 (31-71)	45.2 (17-75)	47 (21-73)	45.3 (29-72)
<b>Media de años desde el diagnóstico</b>	14 (1.0-27.8)	13.9 (2.3-24.3)	14.3 (3.4-25.1)	14.3 (5.1-23.1)	13.8 (4.1-26.1)	14.4 (4.1-24.0)
<b>Recuento de CD4, cels/mcL (rango)</b>	168 (1-812)	150 (2-678)	163 (1-675)	174 (1-966)	182 (3-820)	174 (2-545)
<b>HIV-1 RNA, Log<sub>10</sub> copias/mL</b>	4.85 (0.641)	4.86 (0.614)	4.84 (0.556)	4.87 (0.664)	4.84 (0.621)	4.89 (0.696)
<b>Genotipo, n (%)*</b>						
<b>0</b>	52 (22.4)	59 (25.1)	31 (26.3)	39 (21.4)	43 (22.5)	20 (22.0)
<b>1</b>	82 (35.3)	80 (34.0)	29 (24.6)	64 (35.2)	58 (30.4)	24 (26.4)
<b>2</b>	38 (16.4)	48 (20.4)	21 (17.8)	25 (13.7)	32 (16.8)	20 (22.0)
<b>≥3</b>	57 (24.6)	47 (20.0)	34 (28.8)	52 (28.6)	57 (29.8)	25 (27.5)

\* Genotipo obtenido por el método Monogram Biosciences PhenoSense™ GT assay

De todos los pacientes elegibles, se excluyeron finalmente el 45% debido a la presencia de VIH-1 CXCR4. Además el número de abandonos fue similar en todos los grupos y la causa principal fue falta de eficacia.

## 5.2. a Resultados de los ensayos clínicos.

### **Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia, seguridad y validez:**

#### **Referencia: MOTIVATE 1 Y 2 COMBINADOS**

**Breve descripción** del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- Nº de pacientes:** 1076 pacientes.
- Diseño:** ensayo clínico en fase III, randomizado y doble ciego, multicéntrico e internacional.
- Tratamiento grupo activo:** grupo 1: maraviroc 300mg/24h; grupo 2: maraviroc 300mg/12h y **tratamiento grupo control:** placebo. Todos los grupos se tratan a la vez con terapia antirretroviral base optimizada (TBO).
- Criterios de inclusión:** pacientes adultos (>16 años) infectados por VIH-1 con tropismo CCR5 (diagnosticado mediante Trofile™ HIV Entry Tropism Assay) en tratamiento desde hace al menos 6 meses con 1 agente antirretroviral (2 en el caso de IPs) de las 3 de las 4 clases de antirretrovirales, o bien, con resistencia documentada a 3 de las 4 clases de antirretrovirales (mediante prueba virológica fenotípica/genotípica), que tengan ≥5000 copias/mL de VIH-RNA y falle la terapia o sin que esté en tratamiento antirretroviral y que lleve en tratamiento con un régimen estable al menos 4 semanas antes de su inclusión.
- Criterios de exclusión:** pacientes con VIH- con tropismo CXCR4, tratamiento previo con maraviroc u otro inhibidor de CCR5 durante más de 14 días, pacientes que requieran más de 6 agentes antirretrovirales (excluyendo dosis bajas de ritonavir) en la TBO, hepatitis aguda y de moderada a grave isquemia cardiaca.
- Pérdidas:** 45% de los pacientes fueron excluidos debido a la presencia de VIH-1 CXCR4.
- Tipo de análisis:** por intención de tratar (IT)

**Durante la evaluación a las 24 semanas y a petición de la EMEA, se promovió una duración adicional del ensayo hasta 48 semanas en aquellos pacientes con CV<50**

copias/mL.					
Resultados de eficacia a las 24 semanas					
Variable evaluada en el estudio	Maraviroc QD (414)	Maraviroc BID (426)	Placebo (209)		
Resultado principal - Cambio en la carga viral	-1,88	-1.96	-0.99		
Resultados secundarios de interés					
- Reducción de $\geq 1 \log$ o 400 cps/mL, %	65.7 (272/414) 55.1 (228/414)	69.2 (295/426)	35.9 (75/209) 27.8 (58/209)		
- CV<400 cps/mL, %	44 (182/414)	45.3 (193/426)	23 (48/209)		
- CV<50 cps/mL, %	108.6 (5.3)	45.3 (193/426)	57.4 (7.5)		
- Incremento de CD4		106.3 (5.3)			
Resultados de eficacia a las 48 semanas					
Variable de eficacia evaluada en el estudio	Maraviroc BID + TBO N=426	Trat control TBO solo N=209	RAR (IC 95%)	P	NNT
Resultado principal - Cambio en la carga viral	- 1.84	- 0.78	-1.05 (-1.33, -0.78)	<0,0001	-
Resultados secundarios					
- %Pacientes con CV<400 cps/mL(n)	56.1 (239)	22.5 (47)	33,6% (26.2-41.0)	<0,0001	3( 3 a 4)
- %pacientes con CV<50 cps/mL(n)	45.5 (194)	16.7 (35)	28,8% (21.9-47.0)	<0,0001	4 ( 3 a 5)
- Incremento de CD4	124.07	60.93	-	1	-

### 5.2. b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En general, la validez interna puede considerarse adecuada (evaluación pormenorizada en el anexo).

Maraviroc sería aplicable en nuestro medio en pacientes ampliamente pre tratados y con un amplio perfil de resistencias que estén infectados por el virus VIH-1 con tropismo CCR5, es decir, aquellos pacientes en tratamiento con enfuvirtida que es el actual tratamiento inhibidor de la fusión del virus con la célula T ya que maraviroc tiene la ventaja de administrarse por vía oral y podría aplicarse a aquellos pacientes previamente tratados con enfuvirtida y con tropismo CCR5.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

La única revisión sistemática encontrada ha sido publicada por la **NHS Scotland** (nº458/08), basada en los ensayos pivotaes (MOTIVE 1 y MOTIVE 2) en la cual no se recomienda la utilización de este fármaco por discrepancias con el análisis económico elaborado por el laboratorio Pfizer en dicho país.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

#### -Guías de Práctica clínica

1. GESIDA (01/2008): Los inhibidores del correceptor CCR5 actúan bloqueando la entrada de VIH en las células. Estos fármacos son activos sólo si el paciente está infectado por un VIH con tropismo R5. Los inhibidores de los correceptores no tienen actividad antiviral si el paciente

está infectado por un virus CXCR4-trópico o tiene una población de virus duales/mixtos. Por este motivo antes de iniciar tratamiento con estos antirretrovirales es preciso realizar un estudio de tropismo. Maraviroc es un inhibidor del correceptor CCR5 que ha sido aprobado por la EMEA para su uso en tratamientos de rescate de pacientes con VIH resistente a otras familias de antirretrovirales.

2. National Guideline Clearinghouse (USA, 29/01/2008): en esta guía se recomienda maraviroc como otra opción de tratamiento en investigación pero con datos insuficientes para su recomendación. En ella maraviroc se encuentra situado como alternativa en aquellos pacientes multitratados, con un alto perfil de resistencias y con pocas opciones de tratamiento:  
-Ritonavir-boosted darunavir-based regimen  
-Raltegravir-based regimen  
-Maraviroc-based régimen.

3. Guías clínicas del DHHS (Department of Health and Human Services, USA): esta guía americana realiza las mismas recomendaciones que la anterior en pacientes adultos (>16 años) infectados por VIH-1 (actualización de Octubre de 2007).

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

El perfil de seguridad de maraviroc se basa en los datos obtenidos de 1.247 pacientes infectados por VIH-1 que recibieron al menos una dosis del fármaco durante los ensayos clínicos. Esta cifra incluye los 840 pacientes participantes en los ensayos pivotaes MOTIVE 1 y 2, de forma que la evaluación de las reacciones adversas está basada en los datos combinados de estos 2 ensayos en fase III.

#### Referencia: MOTIVATE 1 y 2

*RA al tratamiento con maraviroc notificadas en  $\geq 2\%$  de los pacientes.  
Se han combinado los datos de maraviroc 300mg/24h y 300mg/12h, sin ajustarlo por el tiempo de exposición.*

#### Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Maraviroc N (%)	Placebo N (%)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
Sujetos evaluados	840	209			
Sujetos con RAM	418 (49.8)	93 (44.5)	5.3% (-2.3% a 12.8%)	-	19 (8 a 44)

Las reacciones adversas (RAM) comunicadas con más frecuencia en los ensayos de fase III a la dosis recomendada, independientemente de la incidencia comparada con la TBO sola fueron: diarrea, náuseas y dolor de cabeza. Estas reacciones fueron frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $\leq 1/10$ ).

La frecuencia de notificación de RAM, así como la tasa de interrupción debido a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que recibían maraviroc + TBO comparado con pacientes que recibían placebo + TBO. Tras 24 semanas, la tasa de discontinuación de tratamiento debido a RAM en el estudio MOTIVATE-1 fue de 4.3% (maraviroc 300mg/12h) frente a 3.7% en el grupo placebo; y el estudio MOTIVATE-2 (maraviroc 300mg/12h), fue de 5.5% frente a 2.2%.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas según la frecuencia y mediante la clasificación de órganos y sistemas. Están enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y ésta se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Dichas reacciones adversas y las anomalías en las pruebas de laboratorio que figuran a continuación no están ajustadas a la exposición. La siguiente tabla de reacciones adversas recoge aquellas que ocurrieron en una proporción numéricamente mayor en los pacientes que recibían tratamiento con maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO, que en los pacientes en tratamiento con TBO solo, y con una incidencia  $\geq 21$  %. Además de reacciones adversas que han ocurrido en una tasa numéricamente mayor entre los pacientes que recibían maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO que en los pacientes con solo TBO, con una incidencia  $\geq 21$  %.

<b>Clasificación por Órgano y sistema</b>	<b>RAM</b>	<b>Frecuencia</b>
Exploraciones complementarias	ALT elevada, AST elevada, $\gamma$ -GT elevada, pérdida de peso	frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia	frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	frecuente
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, estreñimiento	Muy frecuente Frecuente
Trastornos de piel y tejidos subcutáneo	Erupción, prurito	frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, dolor de espalda	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de admón.	Astenia	frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	frecuente

A continuación, se muestran las RAM clínicamente relevantes que han ocurrido en menos del 1% de los pacientes que han recibido maraviroc:

<b>Clasificación por Órgano y sistema</b>	<b>RAM</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos cardiacos	Infarto de miocardio, isquemia miocárdica	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Pérdida de conocimiento, epilepsia, epilepsia de pequeño mal, convulsiones, parálisis facial, polineuropatía, arreflexia	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria, broncoespasmo	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis, hemorragia rectal	Poco frecuente
Trastornos de piel y tejidos subcutáneo	Erupción, prurito	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	miositis	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Pancitopenia, neutropenia, linfadenopatía	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal, poliuria	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	Cirrosis hepática	Poco frecuente

En pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes en el momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (TARC).

En la siguiente tabla se muestran las anomalías de grado 3-4 con una incidencia  $\geq 1\%$  (Criterio ACTG) basado en los límites superiores en las pruebas de laboratorio con independencia de los valores basales.

Parámetros de laboratorio	Límite	Maraviroc 300 mg QID+ TBO (n=421) (%)	TBO sólo (n=207) (%)
Aspartato aminotransferasa	>5.0xLSN	4.5	2.9
Alanina aminotransferasa	>5.0xLSN	2.4	3.4
Bilirrubina	>5.0xLSN	5.7	5.3
Amilasa	>2.0xLSN	5.5	5.8
Lipasa	>2.0xLSN	4.9	6.3
Recuento absoluto de neutrófilos	<750/mm <sup>3</sup>	3.8	1.9

Las reacciones adversas hepáticas más frecuentes son la elevación de las enzimas hepáticas y el incremento en los niveles de bilirrubina. Se ha visto que esta toxicidad hepática va precedida de una reacción de tipo alérgico que incluye: prurito, eosinofilia y elevación de la IgE. Los pacientes que presenten estos síntomas deben ser evaluados inmediatamente y debería considerarse la suspensión del tratamiento con maraviroc

#### **6.2 Ensayos Clínicos comparativos. Mismo esquema que punto 5.2.**

No existen otros.

#### **6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad**

-NHS Scotland (nº 458/08): Aunque en el EPAR de la EMEA no se especifica ningún efecto adverso alarmante, sería necesario conocer más datos sobre seguridad en pacientes con insuficiencia hepática, enfermedad isquémica cardíaca, infarto cardíaco y antecedentes de accidentes cerebrovasculares. Además, se considera que la exposición de los pacientes fue insuficiente para conocer los efectos potenciales de maraviroc sobre la función inmune. Sería necesario establecer un registro de estas reacciones adversas.

#### **6.4 Precauciones de empleo en casos especiales,**

**Insuficiencia renal:** No se ha estudiado la farmacocinética de maraviroc en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el aclaramiento renal contribuye en menos del 25% del aclaramiento total de maraviroc en ausencia de inhibidores del CYP3A4 y, por lo tanto, el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de maraviroc debería ser mínimo. En presencia de inhibidores metabólicos, el aclaramiento renal puede llegar a representar hasta el 70% del aclaramiento total de maraviroc y, por lo tanto, en este caso, la insuficiencia renal puede resultar en un incremento significativo de la exposición a maraviroc.

**Insuficiencia hepática:** Maraviroc se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh, n=8) e insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh, n=8) con la de sujetos sanos (n=8). La tasa media geométrica para la C<sub>max</sub> y AUC<sub>final</sub> fueron el 11% y 25% mayores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática leve, y el 32% y 46% mayores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática moderada, comparado con sujetos con función hepática normal. Los efectos de la insuficiencia hepática moderada pueden haber sido subestimados debido a los datos limitados en pacientes con capacidad metabólica disminuida y el mayor aclaramiento renal en estos sujetos. Por tanto, los resultados deberían ser interpretados con cautela. La farmacocinética de maraviroc no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Raza:** No se han observado diferencias relevantes entre Caucasianos, Asiáticos y sujetos de raza negra. La farmacocinética en otras razas no ha sido estudiada.

**Niños:** No se ha establecido la farmacocinética de maraviroc en pacientes pediátricos.

**Ancianos:** Se ha realizado un análisis poblacional de los estudios de Fase I/IIa y Fase III (16-65 años de edad) y no se ha observado efecto de la edad.

**Embarazo y lactancia:** No hay datos clínicos disponibles consistentes sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios en ratas y conejos demostraron toxicidad reproductiva con la exposición a altas dosis (categoría B). La actividad farmacológica primaria (afinidad por el receptor CCR5) fue limitada en esas especies. Maraviroc solo debe utilizarse durante el embarazo si el posible efecto beneficioso justifica el riesgo potencial para el feto.

Los estudios en ratas lactantes indican que maraviroc se excreta extensamente en la leche de las ratas. Se desconoce si maraviroc se excreta en la leche humana. Debe advertirse a las madres para que no den el pecho si están tomando este fármaco debido a la transmisión potencial del VIH, así como para evitar cualquier posible efecto indeseable en los lactantes.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Maraviroc puede causar mareo. Debe informarse a los pacientes que si se sienten mareados deben evitar realizar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas

**Seguridad cardiovascular:** existen datos limitados sobre el uso de maraviroc en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, por lo que se debe tener precaución cuando estos pacientes están tratados con este fármaco.

**Síndrome de reconstitución inmune:** cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: reactivación por *herpes simplex* o *herpes zoster*, retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar un tratamiento cuando sea necesario.

**INTERACCIONES** se presenta un cuadro resumen de las principales interacciones de maraviroc con otros fármacos y el ajuste de dosis que sería necesario realizar:

Medicación concomitante	Dosis de Maraviroc recomendadas
Inhibidores del citocromo CYP3A	150 mg/12h
Claritromicina Delavirdina Itraconazol Ketoconazol	Nefazodona IPs (excepto tipranavir/ritonavir) Telitromicina Voriconazol
Inductores del citocromo CYP3A	600 mg/12h
Carbamazepina Efavirenz Fenobarbital	Fenitoína Rifampicina
Otra medicación concomitante	300 mg/12h
Enfuvirtida Nevirapina Tipranavir/ritonavir	

**CONTRAINDICACIONES:**

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes como la lecitina de soja. Si un paciente presenta hipersensibilidad al cacahuete o a la soja, no debe utilizarse.

**6.5 Seguridad: Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco.**

Se desconoce.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Maraviroc Celsentri® 60 compr. 150 mg 60 compr. 300 mg	Raltegravir Isentress® 60 compr. 400 mg	Enfuvirtida Fuzeon® 60 viales de 90mg
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	13,33€ (ambas presentaciones)	14,04€	25,94€
<b>Posología</b>	1 compr. 300 mg/12 h, con reducción o duplicación de dosis según interacciones.	1 compr. 400 mg/12h	1 vial c/12 h vía subcutánea
<b>Coste día</b>	26,66€	28,08€	51,88€
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>	9.733,3€	10.249,2€	18.936,2€
<b>Costes asociados a</b>	(600-800 € del test Monogram Trofile asumido por fabricante)		
<b>Coste global o coste global tratamiento/año</b>	9.733,3€	10.249,2€	18.936,2€
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia/año</b>	Referencia	515,9€	9202,9€

### 7.2-Coste Eficacia Incremental (CEI).

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Variables binarias					
Referencia	VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	NNT (IC 95%)	Coste incremental al (A-B)	CEI (IC95%)
MOTIVATE 1 y 2	<i>CV&lt;400 cps/mL(n)</i>	33.6%	3 (3-4)	9.733€	29.200€ (29.200 a 38.933)
	<i>CV&lt;50 cps/mL(n)</i>	28.8%	4 (3-5)	9.733€	38.933€ (29.200 a 48.667)

Cada paciente VIH adicional que lograra alcanzar una CV<50 tras tratamiento con maraviroc durante 48 semanas supondría un coste adicional de 38.933€ (29.200 a 48.667).

## **8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

### **8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

-El VIH-1 requiere unirse a ambos receptores para unirse a la célula (coreceptor del virus y receptor del linfocito CD4). Los dos coreceptores más relevantes son: CCR5 y CXCR4, de manera que el VIH puede unirse selectivamente mediante uno o ambos. Maraviroc bloquea al coreceptor CCR5 y previene la entrada del virus en la célula. De manera que maraviroc es apropiado sólo para el tratamiento de VIH-1 con tropismo para CCR5, lo cual excluye aquellos pacientes infectados por VIH-1 con tropismo para CXCR4 y tropismo dual.

-Su eficacia antirretroviral ha sido demostrada en 2 estudios similares, randomizados, doble-ciego y controlados por placebo. Un total de 426 pacientes fueron tratados con maraviroc 300mg dos veces al día (BID) y 209 fueron tratados con placebo. Un tercer grupo recibió maraviroc 300mg una vez al día pero esta dosis no ha sido autorizada.

-Los ensayos pivotaes se realizaron en pacientes altamente pre tratados y con una historia de VIH de muchos años con una alta tasa de resistencias. Por lo tanto no existen datos suficientes en pacientes menos tratados o naive, aunque la compañía está llevando a cabo un ensayo en pacientes naive pero no están publicados los resultados (Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Zidovudine/Lamivudine Versus Efavirenz in Combination With Zidovudine/Lamivudine (MERIT)).

-El perfil de seguridad de maraviroc en combinación con terapia TBO fue similar al del grupo placebo combinado con TBO. Los efectos adversos más comunes fueron: diarrea, náuseas, astenia y dolor de cabeza. Aunque hay que tener en cuenta que no existen suficientes datos en pacientes insuficiencia hepática.

-La proporción de pacientes coinfectados con los virus VHB y VHC es menor del 5%, lo cual no nos permite extraer conclusiones en el caso de este tipo de pacientes.

-El coste del tratamiento es inferior al de enfuvirtida.

### **8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

#### **EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

Fecha de evaluación por el Comité: 25/06/2008

Decisión adoptada por el Comité: **D-1. SE INCLUYE EN LA GFT CON RECOMENDACIONES ESPECIFICAS.**

Maraviroc es un tratamiento de rescate para pacientes con tropismo CCR5 demostrado mediante una prueba reciente, en los que no se puede conseguir una combinación con tres fármacos activos usando las tres familias clásicas de antirretrovirales (ITIAN, ITINAN e IP - incluyendo darunavir y tipranavir-).

### **8.3 Indicaciones.**

Esta indicado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pre tratados y que presentan replicación viral a pesar de estar recibiendo tratamiento antirretroviral.

### **8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.**

NO

## **9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- 1-Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Celsentri®. DCI: maraviroc. EMEA/H/C/811. (Rev. 8), 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>. Consultado el 24-01-2008.
- 2-Profit L. Maraviroc: the evidence for its potential in the management of HIV. *Core Evidence* 2007; 2(1): 1-14. (570.433).
- 3-Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs* 2007;67:2277-88.
- 4-FDA. Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimizad Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects Optimizing Treatment for Treatment-Experienced, HIV Infected People [ClinicalTrials.gov identifier: NCT00098722]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098722?term=maraviroc&rank=6>. Consultado el 17-12-2007.
- 5-FDA.Optimizing Treatment for Treatment-Experienced, HIV Infected People [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00537394] Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098748?term=maraviroc&rank=10>. Consultado el 17-12-2007.
- 6-FDA. Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00098748] Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098748?term=maraviroc&rank=8>. Consultado el 17-12-2007.
- 7-Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Zidovudine/Lamivudine Versus Efavirenz in Combination With Zidovudine/Lamivudine [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00098293] Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098293?term=maraviroc&rank=5>. Consultado el 17-12-2007.
- 8- FDA. Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Optimized Background Therapy Versus Optimized Background Therapy Alone for the Treatment of HIV-1 Infected Subjects [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00098306] Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098293?term=maraviroc&rank=7>. Consultado el 17-12-2007.
- 9- Nelson M. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic, ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-Week Results [abstract]. En 14th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections; february 25-28,2007; Los Angeles, CA Abstract 104aLB. Disponible en URL: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30636.htm>. Consultado el 17-12- 2007.
- 10- Lalezari J. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-Week Results of a Phase 2b/3 Study in the US and Canada[abstract]. En 14th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections; february 25-28,2007; Los Angeles, CA Abstract 104bLB. Disponible en: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30635.htm>. Consultado el 17-12- 2007.
- 11- Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, Plettenberg A, Staszewski S, Hoepelman AI, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med.* 2005; 11:1170-2.

## **ANEXO I**

### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

**Eva Román Márquez** coautora y revisora de este informe declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma: **23/04/2008**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

---

## ANEXO II

Referencia del ensayo evaluado: Estudios MOTIVE 1 y 2.

### a) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 <b>Rango de puntuación:</b> 0-5 <b>Estudio de baja calidad:</b> Puntuación < 3	

### b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador ideal hubiese sido ENFUVIRTIDA
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Mejora la proporción de pacientes con CV indetectable e incrementa la mediana de CD4 con respecto al basal.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Son los estándares habituales.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		