

# HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

## Informe de la Comisión de Farmacia (basado en el informe de la SAFH)

### Maraviroc

#### 1.- Identificación del fármaco:

*Nombre Comercial:* Celsentri<sup>®</sup>  
*Presentaciones:* Comp 150 y 300mg E/60  
*Laboratorio:* Pfizer  
*Precio adquisición:* PVL+IVA: 800,01€ (precio de ambas presentaciones)  
*Grupo Terapéutico:* JO5AX09: Antivirales de acción directa, otros antivirales

#### 2.- Solicitud:

Dr. Antonio Rivero Román. UGC Infecciosos Fecha solicitud: 03/07/2008  
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

#### 3.- Farmacología

##### Indicaciones clínicas solicitadas

- Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos pre-tratados infectados sólo con VIH-1 con tropismo detectable a CCR5.

##### Mecanismo de acción:

Maraviroc (MVC) 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.

##### Posología

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.

##### 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). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es del 23% y se espera que sea del 33% para 300 mg. Aunque la administración concomitante con comida grasa 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:** Se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 (principalmente por CYP3A4) a metabolitos que son básicamente inactivos frente al VIH-1.

**Eliminación:** Maraviroc se elimina en la orina (8% de la dosis de media) y heces (25% de la dosis de media). El resto se excreta como metabolitos.

## 4.- Evaluación de la eficacia

### 4.1.- Justificación de la solicitud por el solicitante:

Pertenece a una nueva familia de fármacos con un nuevo mecanismo de acción.

### 4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos: Estudios MOTIVATE 1 Y 2:

En el informe EPAR de la EMEA se describen los 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.

**Diseño:** ensayo clínico en fase III, randomizado y doble ciego, multicéntrico e internacional.

**Población:** Se incluyeron 1076 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  $\geq 5000$  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.

Se excluyeron pacientes con VIH-1 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. 45% de los pacientes fueron excluidos debido a la presencia de VIH-1 CXCR4

#### Tratamiento

Grupo activo: grupo 1: maraviroc 300mg/24h; grupo 2: maraviroc 300mg/12h

Grupo control: placebo. Todos los grupos se tratan con terapia antirretroviral base optimizada (TBO).

#### Variables de eficacia.

Variable principal de eficacia: Cambio en la carga viral desde el inicio

Variables secundarias de eficacia: Porcentaje de pacientes con Carga viral <400 copias/mL, proporción de pacientes que logran reducciones de la CV<50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

*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

Maraviroc fue superior a placebo en las variables de eficacia evaluadas, en todos los subgrupos de pacientes que se analizaron (según CV, recuento de CD4, etc)

#### 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 ó CV<400 cps/mL, %	65.7 (272/414)	69.2 (295/426)	35.9 (75/209)
CV<400 cps/mL, %	55.1 (228/414)	45.3 (193/426)	27.8 (58/209)
CV<50 cps/mL,%	44 (182/414)	45.3 (193/426)	23 (48/209)
Incremento de CD4	108.6 (5.3)	106.3 (5.3)	57.4 (7.5)

#### Resultados de eficacia a las 48 semanas

Variable de eficacia evaluada	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	63.13 (44.28-81.99)	-	-

Respecto al desarrollo de **resistencias**, su evaluación es compleja. La mayoría de los pacientes que fracasaron (dos tercios) mostraron tropismo X4 en el momento del rebote viral. Este desarrollo parece relacionarse más con una existencia previa original no detectada, más que una mutación del virus R5. Tras 4 semanas de suspensión de maraviroc, en 30/31 pacientes sólo se volvió a encontrar virus R5. Es de interés también destacar que un 8% de los pacientes fueron negativos para X4 en la fase de prescreening, y 6 semanas después, en la visita basal (sin tomar aún medicación) resultaron positivos.

### **Conclusiones**

En pacientes infectados por VIH con opciones de tratamiento limitado, maraviroc es una nueva alternativa terapéutica con buenos resultados.

Sin embargo es necesario que el virus presente tropismo CCR5. La determinación del tropismo se lleva a cabo actualmente a través de un test de relativa fiabilidad y que además supone una demora en la obtención de los resultados de unas 4-6 semanas.

### **4.3 Evaluación de otras fuentes:**

➤ La única revisión sistemática encontrada ha sido publicada por la **NHS Scotland** (nº458/08), basada en los ensayos pivotaes (MOTIVE 1 y 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.

### **➤ Guías de Práctica clínica**

1. GESIDA (01/2008): MVC no está aprobado por la EMEA como tratamiento de inicio. MVC sólo debe emplearse como primer tratamiento en pacientes que estén infectados por virus R5 trópico cuando no sea posible el tratamiento con no nucleósidos ni inhibidores de la proteasa. Debe realizarse siempre una prueba de tropismo antes de iniciar tratamiento con MVC.

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).

## **5. Evaluación de la seguridad**

Los efectos adversos producidos por MVC en los estudios MOTIVATE no fueron superiores al grupo placebo.

-Diarrea y náuseas fueron los más frecuentes en los pacientes que recibieron MVC.

-Puede causar prolongación del QT e hipotensión ortostática si alcanza concentraciones plasmáticas elevadas.

-Existe una cierta precaución sobre la potencial hepatotoxicidad de MVC en relación con la aparición de hepatitis tóxica grave relacionada con otros antagonistas de los CCR5. En la última conferencia del EACS celebrada en Madrid en 2007 se ha comunicado la incidencia de hepatotoxicidad en los ensayos clínicos con MVC: MERIT, MOTIVATE 1 y 2. No se observó una mayor incidencia de alteraciones de las enzimas hepáticas en los pacientes asignados a los grupos con MVC frente a los grupos comparadores, incluyendo pacientes que recibían tipranavir o estaban coinfectados por VHC. Sólo un paciente del estudio MERIT presentó una hepatitis tóxica grave que requirió un trasplante hepático. Este paciente recibía también isoniacida y paracetamol.

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

Clasificación por Órgano y sistema	RAM	Frecuencia
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

### Interacciones medicamentosas de maraviroc a tener en cuenta en terapias de rescate

MVC es un sustrato de la glicoproteína P y su metabolismo se realiza a través del CYP3A4; por ello es un fármaco que presenta un potencial importante de posibles interacciones con otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica, especialmente con algunos de los antirretrovirales. Como regla general se utilizan los siguientes ajustes de dosis: 150mg bid cuando se administra con otros inhibidores del CYP3A4 como por ejemplo los IP (con excepción de tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir); 600 mg bid cuando se administra con coadministra con fármacos inductores del CYP3A4 como por ejemplo efavirenz o rifampicina; 300 mg bid con otros fármacos, incluyendo tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir. Respecto a los nuevos antirretrovirales, se recomienda utilizar 150 mg bid cuando se administra con darunavir/ritonavir y no precisa ajuste de dosis si se asocia a raltegravir.

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

## 6.- Area económica

### 6.1. Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

	Raltegravir 400 mg	Enfuvirtida 90mg	Maraviroc 300 mg-150mg	Darunavir/RTV, 300/100 mg	Tipranavir/RTV 250/(100 mg)
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	14.04 €	25,94€	13,33€ (ambas presentaciones)	5,5 € DRV/ 0,77 € RTV	5,875 € TPV / 0,77 € RTV
<b>Posología</b>	1 comp/12 h	1 vial c/12 h vía sc	1 compr. 300 mg/12 h (modificación de dosis según interacciones)	2 comp/12 h DRV + 1 comp/ 12h RTV	2 comp/12 h TPV + 2 comp/12 h RTV
<b>Coste tratamiento/día</b>	28.08 €	51,88 €	26,66 €	22 +1,54= 23,54 €	23,5 + 3,08= 26,58 €
<b>Coste tratamiento completo (365 días)</b>	10249.1 €	18.936,2 €	9.733,3 €	8592,1 €	9701,7 €
<b>Coste incremental respecto a la terapia de referencia</b>	-516 €	-9202.9 €			

El incremento del coste se ha comparado con los últimos fármacos aparecidos. En los ensayos clínicos los nuevos fármacos se han adicionado directamente a la TBO. Por lo tanto, el coste incremental

supondrá realmente el coste completo del tratamiento con maraviroc, puesto que no sustituye a otro fármaco sino que se añade.

La mayor parte de las terapias con MVC serán combinaciones de 3 fármacos. En algunos casos se dejará de poner otro, que en el caso de tratarse de enfuvirtide, el coste incremental de la combinación sería menor. Las alternativas reales de MVC la mayoría de las veces –no siempre, pues en algún paciente pueden tener que ir juntos- serán raltegravir y T-20 (enfuvirtida).

## 6.2. Coste eficacia incremental (CEI)

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

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

## 6.3 Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto economico anual	Unidades de eficacia anuales
15	9733.3 €	4 (3-5)	146.000 €	3.75 (3-5)

## 7.- Conclusiones

- Maraviroc es un nuevo antirretroviral con un mecanismo de acción novedoso: El VIH-1 requiere unirse a ambos receptores para unirse a la célula (correceptor del virus y receptor del linfocito CD4). Los dos correceptores más relevantes son: CCR5 y CXCR4, de manera que el VIH puede unirse selectivamente mediante uno o ambos. Maraviroc bloquea al correceptor 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.
- Los ensayos pivotaes se realizaron en pacientes altamente pretratados y con una historia de VIH de muchos años con una alta tasa de resistencias).
- 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, nauseas, 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.

En consecuencia, el Sº Farmacia propone a la CFT la inclusión en la Guía del Hospital de Maraviroc como 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-). Se recomienda también la retirada de enfuvirtide siempre que sea posible. Se solicitará un protocolo de uso de los últimos fármacos antirretrovirales evaluados: maraviroc, raltegravir, darunavir y tipranavir

## 8.- Bibliografía

1. Maraviroc. Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 25/06/2008.
2. 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 URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>
3. Maraviroc. Drugdex Drug Evaluations. In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 134. Edition expires [12/2007]).
4. Profit L. Maraviroc: the evidence for its potential in the management of HIV. Core Evidence 2007; 2(1): 1-14. (570.433).
5. Carter N J et al. Maraviroc. Drugs 2007; 67(15): 2277-88.
6. Cada D J et al. Maraviroc. Hosp Pharm (Phila) 2007; 42(11): 1046-54.
7. 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. Disponible en URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098722?term=maraviroc&rank=6>
8. FDA. Optimizing Treatment for Treatment-Experienced, HIV Infected People [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00537394] Disponible en URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098748?term=maraviroc&rank=10>
9. 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 URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098748?term=maraviroc&rank=8>
10. Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Zidovudine/Lamivudine Versus Efavirenz in Combination With Zidovudine/Lamivudine [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00098293] Disponible en URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098293?term=maraviroc&rank=5>
11. 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 URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098293?term=maraviroc&rank=7>
12. Nelson m et al. 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]. 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>
13. Lalezari J e al. 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]. 14th Conference on Retroviruses and opportunistic Infections; february 25-28,2007; Los Angeles, CA Abstract 104bLB. Disponible en URL: <http://www.retroconference.org/2007/Abstracts/30635.htm>
14. Fätkenheuer G et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. Nat Med 2005; 11(11): 1170-2.