

# MARAVIROC

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer  
Fecha 15/12/2008

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

**Fármaco:** Maraviroc

**Indicación clínica solicitada:** Pacientes con infección por VIH en fracaso virológico, ampliamente pretratados y con resistencia documentada acumulada a 2 o 3 clases de fármacos antirretrovirales (ITIAN, ITINAN, IP) con test genotípico reciente (< 6 meses) y que presenten en test de tropismo de alta sensibilidad viral reciente (1mes) virus VIH con tropismo CCR5. El objetivo es diseñar un tratamiento de rescate que incluya 2, preferiblemente 3 fármacos completamente activos.

**Autores / Revisores:** Cati March Frontera y Joaquín Serrano López de las Hazas.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Francesc Homar Borràs

**Servicio:** Medicina Interna

**Fecha recepción de la solicitud:** 19/05/2008

**Petición a título:** Petición consensuada con otros compañeros y con el visto bueno del Jefe del Servicio.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Maraviroc

**Nombre comercial:** Celsentri® 150mg y 300mg

**Laboratorio:** Pfizer S.A

**Grupo terapéutico:** Antivirales activos contra VIH (Antirretrovirales). Código ATC: J05AX09

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

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario.

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

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Maraviroc 150mg	60	659899	878,71€	800,01€
Maraviroc 300mg	60	659900	878,01€	800,01€

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

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Maraviroc es un nuevo fármaco antirretroviral que pertenece a una nueva clase terapéutica denominada antagonistas de CCR5. Maraviroc se une selectivamente al co-receptor humano de quimioquinas CCR5, impidiendo la entrada en las células del VIH-1 con tropismo CCR5.

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

**AEMyPS y EMEA:** En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos pretratados infectados por VIH-1 con tropismo CCR5 detectable.

**FDA:** En combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH-1 con tropismo CCR5 detectable, con replicación viral activa y resistente a múltiples agentes antirretrovirales.

##### 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.

Antes de administrar Maraviroc se tiene que haber confirmado, con un método de detección debidamente validado y sensible, y utilizando una muestra de sangre obtenida recientemente, que el VIH-1 detectable es virus con tropismo CCR5 únicamente (es decir, que no se detecta virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto).

##### 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 <sup>14</sup>C. 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.**

<b>Características comparadas con otros medicamentos similares.</b>			
Nombre	Maraviroc	Raltegravir	Enfuvirtida (T-20)
Presentación	Celsentri® 60 compr. de 150 mg 60 compr. de 300 mg	Isentress® 60 compr. 400 mg	Fuzeon® 60 viales de 90mg
Posología	1 compr. 300 mg/12 h vía oral, con reducción (1/2) o duplicación de dosis según interacciones.	1 compr. 400 mg/12h vía oral	1 vial c/12 h vía subcutánea
Características diferenciales	Inhibidor de la entrada. Se añadiría al tratamiento. Requiere test de tropismo (Monogram Trofile TM) previo; Actualmente (fecha del informe) se envía a EEUU, el resultado se obtiene al mes. El coste del test de tropismo <b>de momento</b> es a cargo del laboratorio.	Inhibidor de la integrasa. Se añadiría al tratamiento. Aprobado por EMEA y de reciente comercialización en España.	Inhibidor de la fusión. Se añadiría al tratamiento. El vial requiere reconstitución y reposo 30-45 min en frío.

### **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. **Canada, United States**

- **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. **Europe, Australia, United States**

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.

5.2. a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:**

**Referencia: Motivate 1 y 2 combinados.**

-**N° de pacientes:** 1076 pacientes  
 -**Diseño:** ensayo clínico en fase III, randomizado y doble ciego, multicéntrico e internacional.  
 -**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** 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 TM 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 la 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 >1log o 400 Cps /mL (%) - CV<400 cps/mL (%) - CV<50 cps/mL (%) - Incremento de CD4	65.7 (272/414) 55.1 (228/414) 44 (182/414) 108.6 (5.3)	69.2 (295/426) 45.3 (193/426) 45.3 (193/426) 106.3 (5.3)	35.9 (75/209) 27.8 (58/209) 23 (48/209) 57.4 (7.5)

**Resultados de la 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) - %pacientes con CV<50 cps/mL(n) - Incremento de CD4	56.1 (239) 45.5 (194) 124.07	22.5 (47) 16.7 (35) 60.93	33,6% (26.2-41.0) 28,8% (21.9-47.0) -	<0,0001 <0,0001 -	3 4 -

Resultados de la eficacia a las 96 semanas, (poster pendiente publicación)					
Variable de eficacia evaluada en el estudio	Maraviroc BID + TBO N=426	Trat control TBO solo N=209	RAR (IC 95%)	P	NNT
Resultados secundarios: - %pacientes con CV<50 cps/mL(n)	41,3%	7,2%	34,1%	-	3

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

En general, la validez interna puede considerarse adecuada.

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.

### 5.3 Evaluación de fuentes secundarias

#### -Guías de Práctica clínica

**1. GESIDA (01/2008):** Se recomienda utilizar tres FAR antirretrovirales totalmente activos incluyendo fármacos de las nuevas familias farmacológicas.

**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, grupo en el que se incluyen también darunavir y raltegravir.

**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).

**4. Guías clínicas para el Tratamiento y Seguimiento de Adultos infectados por el VIH en Europa (European AIDS Clinical Society):** en casos de mutaciones de resistencias demostradas se recomienda que la nueva pauta debe incluir un fármaco de una clase no utilizada previamente, por lo que si el test de tropismo del CCR5 es positivo se puede utilizar el Maraviroc entre otros.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos 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 = 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	804	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 (<1/100 a <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 (>1/10), frecuente (<1/100 a <1/10) y poco frecuente (<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  $\geq 21$  %.

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

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).

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. 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 jiroveci* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar un tratamiento cuando sea necesario.

**INTERACCIONES.** Se presenta un resumen de las principales interacciones de Maraviroc con otros fármacos y el ajuste de dosis que sería necesario realizar:

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

**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.

**7. AREA ECONÓMICA**

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

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

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/12h, 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 el fabricante actualmente		
<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</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 (A-B)	CEI (IC95%)
MOTIVATE 1 y 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 lograra alcanzar una CV<50 tras tratamiento con maraviroc durante 48 semanas supondría un coste adicional anual de 38.933€ (29.200 a 48.667).

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

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

- El objetivo a conseguir hoy en día en un paciente mutirresistente es CV<50 cop/ml, para ello es necesario incluir en el régimen de rescate 2 ó preferiblemente 3 fármacos completamente activos. Para ello en ocasiones es necesario incluir en el régimen, fármacos de nuevas familias como es el caso de maraviroc.

- 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 es el primer fármaco de una nueva familia que 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.

- El test de tropismo actualmente se realiza en EEUU, sufragado por el laboratorio, tanto el envío de las muestras como el propio. El envío supone un retraso de un mes en el inicio del tratamiento. Está previsto que en breve el test se pueda realizar en España en el SNS, pero no sabemos si el laboratorio seguirá sufragando el mismo.

-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 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, náuseas, astenia y dolor de cabeza. Aunque hay que tener en cuenta que no existen suficientes datos en pacientes con insuficiencia hepática. Por su especial mecanismo de acción, se desconoce a largo plazo las consecuencias de inhibir el receptor CCR5, que se encuentra ubicado en otras zonas del organismo.

-El precio es similar a otras opciones de rescate profundo. No está indicado en pacientes naive.

### 8.2 Propuesta de inclusión.

#### D-1. SE RECOMIENDA INCLUIR EN LA GFT CON RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS:

-Pacientes con infección por VIH en fracaso virológico, ampliamente pretratados y con resistencia documentada acumulada a 2 o 3 clases de fármacos antirretrovirales (ITIAN, ITINAN, IP) con test genotípico reciente (< 6 meses) y que presenten en test de tropismo de alta sensibilidad viral reciente (1mes) virus VIH con tropismo CCR5. El objetivo es diseñar un tratamiento de rescate que incluya 2, preferiblemente 3 fármacos completamente activos.

## 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 18-11-2008.
- 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 25-11-2008.
- 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 25-11-2008.
- 6.-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 25-11-2008.
- 7.- Society\_USA Panel Recommendations of the International AIDS Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2008. Scott M. Hammer; Joseph J. Eron, Jr; Peter Reiss; et al. *JAMA*. 2008; 300(5):555-570 (doi:10.1001/jama.300.5.555)
- 8.- Maraviroc. *Natalie J. Carter and Gillian M. Keating* Wolters Kluwer Health | Adis, Auckland, New Zealand, an editorial office of Wolters Kluwer. Health, Conshohocken, Pennsylvania, USA; *Drugs* 2007; 67 (15): 2277-2288
- 9.- Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>. Consultado el 28/11/2008.
- 10.- European AIDS Clinical Society (EACS) Guías clínicas para el Tratamiento y Seguimiento de Adultos Infectados por el VIH en Europa. Disponible en: [http://www.eacs.eu/guide/Spanish%20Guidelines\\_3%20July08.pdf](http://www.eacs.eu/guide/Spanish%20Guidelines_3%20July08.pdf). Consultado el 27/11/2008
- 11.- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>. Consultado el 28/11/2008.
- 12.-Safety of Maraviroc in Treatment-experienced Patients Infected with R5 HIV-1: 96-week Combined Analysis of the MOTIVATE 1 and 2 Studies. WD Hardy, R Gulick, H Mayer, G Fätkenheuer, M Nelson, J Heera, N Rajjicic, and J Goodrich. Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection November 9–13, 2008 \_Glasgow, UK.

