



## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – MARAVIROC

Medicamento		PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
CELSENTRI	Embalagem de 60 comprimidos revestidos por película doseados a 150 mg	*	*	ViiV Healthcare UK Ltd.
	Embalagem de 60 comprimidos revestidos por película doseados a 300 mg	*	*	

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

**Data de autorização de utilização** – 18-03-2009

**Duração da autorização de utilização** – 4 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

**Indicações terapêuticas constantes do RCM** - Celsentri, em associação com outros medicamentos anti-retrovirais, é indicado para o tratamento de doentes adultos sujeitos a tratamento prévio, infectados, apenas, pelo VIH-1 com tropismo detectável para o receptor CCR5. Esta indicação é baseada em dados de segurança e eficácia de dois ensaios em dupla ocultação, controlados por placebo, em doentes sujeitos a tratamento prévio.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O maraviroc apresenta VTA uma vez que nos ensaios clínicos se verificou vantagem estatisticamente significativa em relação aos diferentes indicadores primários e secundários de eficácia, face à utilização de uma combinação anti-retroviral otimizada (CARO). A relação benefício/risco é favorável à utilização deste fármaco no tratamento de doentes com experiência prévia a fármacos anti-retrovirais (ARs), desde que seja seleccionada uma CARO com razoável perspectiva de eficácia.

O tratamento com maraviroc apresenta uma relação custo-efectividade aceitável face ao comparador seleccionado.

### 2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA<sup>1</sup>

Maraviroc é um membro de uma classe terapêutica designada antagonistas dos receptores CCR5. Liga-se selectivamente ao receptor humano de quimocina CCR5, evitando entrada nas células do VIH-1 com tropismo para o receptor CCR5.

Não tem actividade antivírica *in vitro* contra vírus que podem utilizar o CXCR4 como co-receptor de entrada. O valor sérico ajustado de EC90 em 43 isolados clínicos primitivos de VIH-1 foi de 0,57 (0,06 - 10,7) ng/mL, sem alterações significativas entre diferentes subtipos testados.

A eficácia clínica de maraviroc (em associação com outros medicamentos anti-retrovirais) foi investigada em dois estudos piloto, aleatorizados, com dupla ocultação, multicêntricos (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, n=1076) nos níveis plasmáticos de ARN VIH-1 e contagem de células CD4+, em doentes infectados pelo VIH-1 com tropismo para o CCR5.

Os doentes elegíveis para estes estudos foram expostos anteriormente a, pelo menos, 3 classes de medicamentos anti-retrovirais [ $\geq 1$  análogos nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NRTI),  $\geq 1$  análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NNRTI),  $\geq 2$  inibidores da protease (IP), e/ou enfuvirtida], ou resistência documentada a, pelo menos, um membro de cada classe. Os doentes foram aleatorizados num rácio de 2:2:1, para tratamento com 300 mg de Celsenti (dose equivalente) uma vez por dia, duas vezes por dia, ou placebo em associação com terapêutica de base que consistia em 3 a 6 medicamentos anti-retrovirais (excluindo o ritonavir em baixa dose). A CARO foi seleccionada com base na história terapêutica prévia dos indivíduos e medição da resistência vírica genotípica e fenotípica basal.

Em todos os subgrupos de doentes analisados 300 mg de maraviroc, duas vezes por dia, + CARO foi superior à CARO isolada. Os doentes com uma contagem basal muito baixa de células CD4+ (isto é  $< 50$  células/uL) obtiveram resultados menos favoráveis. Este subgrupo teve um elevado grau de marcadores de mau prognóstico, isto é, resistência considerável e elevadas cargas víricas basais.

No entanto, ainda ficou demonstrado um benefício significativo do tratamento com maraviroc, comparativamente à CARO isolada. A absorção de maraviroc é variável, com picos múltiplos. O pico médio das concentrações plasmáticas de maraviroc é atingido em 2 horas (intervalo entre 0,5-4 horas), após a administração de doses orais únicas de 1 comprimido de 300 mg, administrado a voluntários saudáveis. A farmacocinética de maraviroc oral não é proporcional à dose no intervalo de dose. A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg é de 23% e espera-se que seja de 33% com doses de 300 mg. O maraviroc é um substrato para o transportador de efluxo glicoproteína P.

Maraviroc liga-se às proteínas plasmáticas humanas e demonstra afinidade moderada para a albumina e glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição de maraviroc é de, aproximadamente, 194 L.

Estudos em seres humanos e *in vivo* que utilizaram microssomas hepáticos humanos e enzimas expressas, demonstraram que o maraviroc é metabolizado, principalmente, pelo citocromo P450, em metabolitos que são, essencialmente, inactivos contra o VIH-1. Estudos *in vitro* indicam que a CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo do maraviroc. Estudos *in vitro* indicam também que as enzimas polimórficas CYP2C9, CYP2D6 e CYP2C19 não contribuem significativamente para o metabolismo do maraviroc.

Após uma dose oral única de 300 mg, maraviroc é o principal componente circulante. Em humanos, o metabolito circulante com

maior significado é uma amina secundária, formada por N-desalquilação. Este metabolito polar não tem actividade farmacológica activa. Outros metabolitos são produtos de mono-oxidação e são apenas pequenos componentes da radioactividade plasmática.

Foi realizado um estudo de equilíbrio de massa/eliminação, utilizando uma dose única de 300 mg de maraviroc marcado com C<sup>14</sup>. Aproximadamente, 20% de maraviroc marcado com radioactividade foi recuperado na urina e 76% foi recuperado nas fezes, durante 168 horas. Maraviroc foi o componente major presente na urina (média de 25% da dose) e fezes (média de 26% das doses). O restante foi excretado sob a forma de metabolitos. Após administração intravenosa (30 mg), o tempo de semi-vida de maraviroc foi de 13,2 horas, 22% da dose foi excretado na forma inalterada na urina e os valores da depuração total e depuração renal foram de 44,0 L/h e 10,17 L/h, respectivamente.

### 3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO<sup>1</sup>

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Da análise dos resultados de eficácia dos ensaios clínicos, verificou-se uma vantagem estatisticamente significativa, quanto aos diferentes indicadores primários e secundários, nos doentes tratados com maraviroc. Atendendo a que o perfil de segurança após 48 semanas de tratamento não diferiu de forma significativa entre os indivíduos tratados com maraviroc na dose aprovada e os tratados apenas com CARO, podemos considerar que a relação benefício/risco é favorável à utilização deste fármaco no tratamento de doentes com

experiência prévia a fármacos ARs desde que seja seleccionada uma CARO com razoável perspectiva de eficácia.

No que respeita aos indicadores primários e secundários, observou-se um acréscimo de 28,8 % no número de doentes com carga viral < 50 cópias/ml, de 33,6 % na proporção de doentes com carga viral < 400 cópias/ml e de 1,021 log<sub>10</sub> na diferença entre os valores da carga viral às 48 semanas e na semana 0, sendo estes acréscimos favoráveis ao braço de indivíduos tratados com maraviroc associado a combinação de anti-retrovirais optimizada (CARO) quando comparados com os que apenas fizeram a CARO. No que respeita à diferença entre os valores de linfócitos CD4 na semana 48 e na semana 0, ambos os braços de tratamento apresentaram subidas notáveis no final do estudo, embora com uma vantagem (+64 células/mm<sup>3</sup>) para os indivíduos tratados com maraviroc+CARO. No entanto, e apesar da relativa abrangência da indicação aprovada, o enquadramento da utilização de maraviroc nos regimes de terapêutica anti-retroviral não está inteiramente esclarecido. Desde logo, o facto de apenas ser aplicável aos indivíduos portadores de vírus com tropismo predominante para CCR5 é uma limitação evidente, que deverá ser tida em conta no cálculo da população potencialmente exposta nos primeiros dois anos de utilização clínica. A necessidade de um teste específico para a determinação do tropismo da quase-espécie viral predominante é um custo indirecto a ter em consideração, uma vez que deverá ser realizado antes da terapêutica e, idealmente,

repetido em situações de falência virológica a fim de se poder ponderar a possibilidade de manutenção de maraviroc como opção de tratamento em regimes futuros. Por outro lado, os resultados preliminares de um ensaio em curso em indivíduos infectados por VIH-1 com tropismo para CCR5 sem experiência prévia de medicação anti-retroviral demonstraram uma menor eficácia de maraviroc em combinação com Combivir relativamente aos indivíduos tratados com Combivir e efavirenze (uma diferença de 6% de eficácia às 24 semanas, sendo que o grupo de tratamento com maraviroc BID foi precocemente suspenso após 16 semanas de tratamento por não demonstrar eficácia suficiente). Neste contexto, a utilização do maraviroc em doentes com suficientes alternativas terapêuticas não parece vir a ser recomendável no futuro.

Face ao exposto, a utilização deste fármaco parece dever ser limitada aos indivíduos com falência prévia a fármacos anti-retrovirais de diferentes grupos mecanísticos e com poucas alternativas terapêuticas e, ainda assim, como fármaco suplementar a adicionar a uma combinação anti-retroviral otimizada com razoável perspectiva de actividade.

Acresce que a utilização do maraviroc em associação com combinações de anti-retrovirais que não incluam PI potenciados com dose baixa de ritonavir e/ou enfuvirtide não foi estudada num número de indivíduos suficiente para permitir tirar conclusões seguras quanto à eficácia a longo prazo do regime terapêutico, pelo que deverá ser utilizada apenas quando não existam alternativas terapêuticas associadas a melhores perspectivas de eficácia.

#### **4. VANTAGEM ECONÓMICA**

Numa análise de custo-efectividade, a intervenção terapêutica associada à utilização de maraviroc + CARO revelou ser uma estratégia dominante (menores custos e maior eficácia) face ao tratamento com CARO, assumindo um tempo médio de tratamento de 12 meses. Se assumirmos um tempo médio de tratamento de 9 meses (que não ultrapassa a duração do ensaio clínico que demonstrou uma eficácia de 48 semanas), o resultado indica um valor de custo-efectividade usualmente considerado como aceitável. Os resultados mantêm-se aceitáveis após a análise de sensibilidade efectuada.

Estes resultados estão limitados à eficácia do tratamento, apenas demonstrada para um prazo curto (48 semanas), e à falta de dados para Portugal.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

Neste contrato, a utilização de maraviroc nos hospitais do SNS ficou condicionada à obtenção de novos dados que comprovem a mais-valia do medicamento, à recolha de dados sobre a prática corrente e sobre o número de doentes com falência terapêutica e com tropismo para o receptor CCR5, em Portugal. Esses dados serão integrados num novo estudo de avaliação económica.

#### **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

<sup>1</sup> Resumo das características do medicamento

<sup>2</sup> Easterbrook, PJ, *et al.* Chemokines receptor polymorphisms and human immunodeficiency virus disease progression. *J Infect Dis* 180: 1096-1105, 1999

<sup>3</sup> Moyle, G, *et al.* Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Infect Dis* 191: 866-872, 2005

<sup>4</sup> Polo, S, *et al.* Longitudinal analysis of serum chemokine levels in the course of HIV-1 infection. *AIDS* 13: 447-454, 1999

<sup>5</sup> Veazey, RS, *et al.* Dynamics of CCR5 Expression by CD41 T Cells in Lymphoid Tissues during Simian Immunodeficiency Virus Infection *Journal Of Virology*, Dec. 2000, p. 11001–11007

<sup>6</sup> Hladik, F, *et al.* Combined Effect of CCR5-32 Heterozygosity and the CCR5 Promoter Polymorphism\_2459 A/G on CCR5 Expression and Resistance to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission *Journal of Virology*, Sept. 2005, p. 11677–11684

<sup>7</sup> EMEA guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection