



Informe de la reunión FEAT-Boehringer Ingelheim

APTIVUS (TIPRANAVIR)

Barcelona, 21 de diciembre de 2005.

Presentación de Boehringer Ingelheim:

Dr. Jorge S. Villacián.
Area Terapéutica de Virología.
BI-Internacional (Alemania).

D. Álvaro de Torre.
Área de Virología.
Dpto. de Marketing. BI-España

Dr. René Saito.
Jefe de Area Terapéutica de Virología.
Dpto. Médico. BI-España.

Miembros de FEAT:

Ana López de Zúñiga (Bilbao)
Esther Inés (Valencia)
Kike Rodríguez (Zaragoza)
Joan Tallada (Barcelona)
Juanse Hernández (Barcelona)
Marion Zibelli (Barcelona)
Udiarraga García (Bilbao)
Xavier Franquet (Barcelona)
Gonzalo Mazuela (Almería)
Francisco Miralles (Las Palmas de Gran Canaria)

Informe realizado por Esther Inés.

**TIPRANA VIR
ACTUALIZACION Y PLANES FUTUROS**

Abcd

— Tipranavir: Actualización y planes futuros

Dr. Jorge S. Villacian
Boehringer Ingelheim International

Abcd

— Resist: Resultados a las 48 semanas

P. Cahn¹ and C Hick² for the RESIST-2 and RESIST-1 Study Teams
1. Fundación Huesped, Buenos Aires, Argentina;
2. Duke University, Durham, NC, USA

Los Resist 1 y 2, son los dos principales estudios de Fase III en el que se está basando el desarrollo de TPV. De éstos se extraen los resultados que se presentan a la EMEA.

RESIST criterios de inclusion

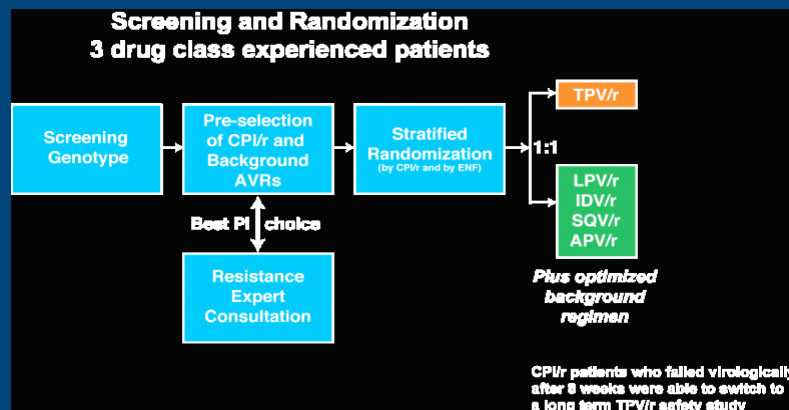
Abcd

- ≥ 18 a_{os}
- ≥ 3 meses consecutivo utilizando ARV en las 3 clases (NRTIs, NNRTIs, PIs)
- ≥ 2 regimenes basados en PI por ≥ 3 months siendo uno de ellos el regimen actual
- Sin restricciones de CD4
- ≥ 1 mutacion primaria en el gen de la proteasa 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V, 90M
- < 3 mutaciones en los codones 33, 82, 84, 90

BI: Estos datos fueron presentados en Dublín.

RESIST dise_0 del estudio

Abcd



Se realizó el genotipo en el momento de entrada al estudio y en base a ello se seleccionó cual era el IP óptimo para cada paciente.

Se permitió utilizar T20 siempre que fuera notificado antes de la randomización.

Se dispuso un panel asesor de expertos en resistencias.

Se aleatorizó a los pacientes en 2 brazos:

TPV/r **vs** LPV/r; IDV/r; SQV/r; APV/r

Características basales

Abcd

Características basales	TPV/r (n=746)	CPI/r (n=737)
Edad	43	42
Sexo masculino	84.3%	88.3%
Carga viral media VL (log ₁₀ copias/mL) (rango)	4.73 (2.34 -6.52)	4.73 (2.01 -6.76)
Proporción de pacientes con VL >100,000 copias/mL	280/746 (37.6%)	289/737 (39.2%)
CD4 Media (cells/mm ³) (rango)	196 (1-1893)	195 (1-1184)
Proporción de pacientes con CD4 <50 cells/mm ³	152/746 (20.4%)	174/737 (23.6%)
Enfermedades oportunistas	424/746 (56.8%)	406/737 (55.1%)
Hepatitis B or C	76/746 (10.2%)	113/737 (15.3%)

FEAT: El rango de CD4 es muy amplio.

BI: Si, porque no hubo restricciones de entrada.

FEAT: ¿Qué razones crees que hubo para que se incluyeran a pacientes con 500 ó más CD4?

BI: Puede que algún paciente viniera de tratamiento con IL, no se me ocurre demasiadas razones más. Seguramente estos casos son una minoría en el estudio.

FEAT: ¿A que se debió esta gran diferencia entre el nº de pacientes de distintos sexos?

BI: Pienso que es un reflejo del inicio de la epidemia en el mundo occidental. Aquí se ve representado un perfil muy concreto, paciente multitratado y hombres en su mayoría. En la actualidad el perfil de la epidemia ha cambiado.

No hubo restricción de entrada a pacientes de sexo femenino, simplemente no hubo más.

Regimenes seleccionados

Abcd

- Totales

TPV/r	746
CPI/r	737

- IP Pre-seleccionados

LPV:	358 (48.6%)
IDV:	23 (3.1%)
SQV:	162 (21.9%)
APV:	194 (26.3%)

Enfuvirtida (T20) se ha incluido en el OBR (régimen optimizado de base) en 36% de pacientes, y se distribuyó por igual entre las distintas ramas.

FEAT: ¿Sabes la causa de la mayoría de los fracasos?

BI: La mayoría son por resistencia y también por intolerancia.

FEAT: ¿Tenéis datos de esto?

BI: No, es mi interpretación.

FEAT: ¿Sabéis si tuvieron problemas de adhesión?

BI: No, a ciencia cierta, no.

Disposicion

Abcd

	TPV/r	CPI/r
Randomizados	755	754
Total tratados	746 (100%)	737 (100%)
Disposicion a las 48 semanas		
En tratamiento	486 (65.1%)	192 (26.1%)
Discontinuaciones	260 (34.9%)	545 (73.9%)
No respuesta virológica	15 (2.0%)	108 (14.7%)
Fallo virológico	85 (10.9%)	295 (40.0%)
Eventos adversos	94 (12.6%)	46 (6.3%)

FEAT: ¿Cuáles han sido las diferencias entre abandono y fallo virológico?

BI: Las razones por las que los pacientes no continuaron fueron diferentes según la rama a la que fueron aleatorizados. En el brazo de TPV/r la mayoría de abandonos fueron por efectos adversos.

FEAT: ¿Tienes los datos sobre efectos adversos?

BI: Probablemente la mayoría fueron gastrointestinales.

FEAT: ¿Quizás por RTV?

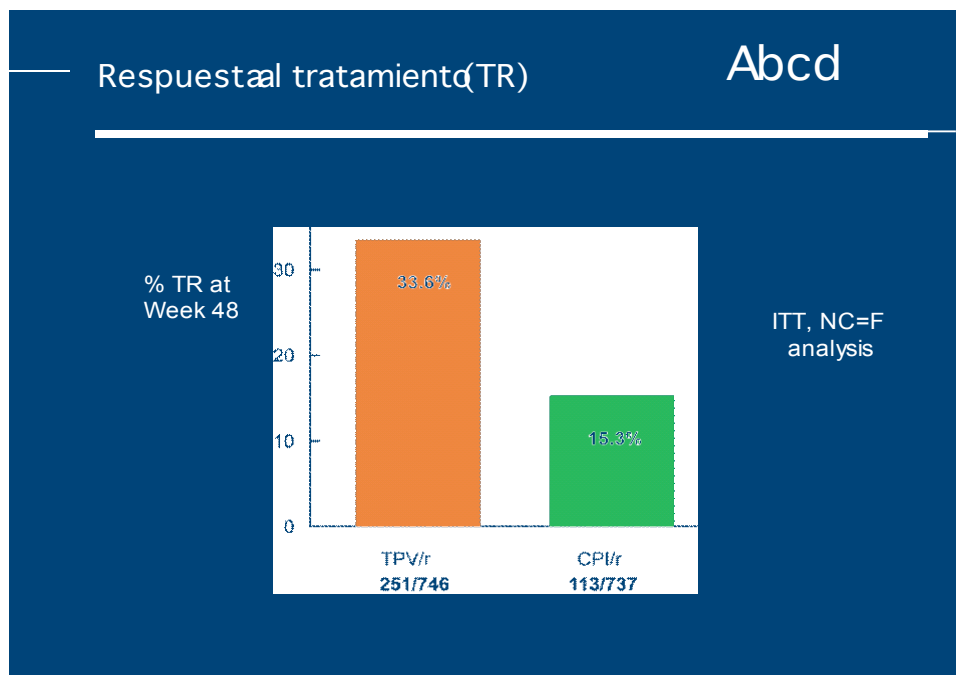
BI: Posiblemente. Se están estudiando 2 dosis de TPV/r, esto nos ayudará a tener más respuestas. En el estudio de pacientes naive se utilizó 100 mg de RTV.

FEAT: ¿Se realizó ajuste de dosis?

BI: No.

FEAT: ¿Crees que hay algún motivo en especial que relacione la falta de tolerancia con los niveles de fármaco en sangre?

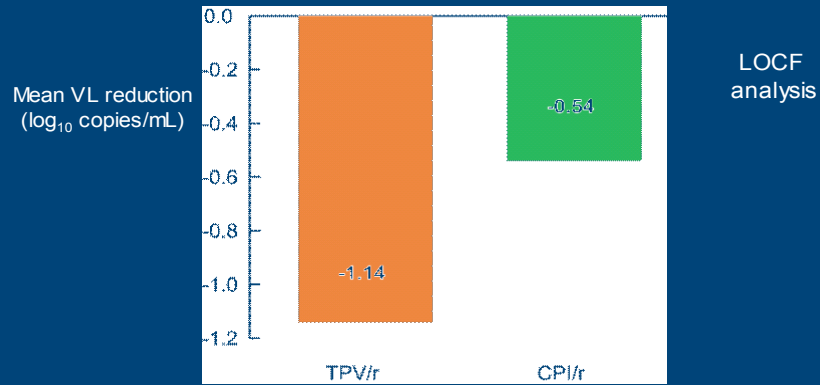
BI: No hemos visto relación clara entre los niveles de fármaco y los efectos adversos, si en cuanto a la elevación de las transaminasas. Esto se ha dado cuando los niveles de fármaco eran muy altos, pero es posible.



La respuesta al tratamiento ha sido de un 33,6% en la rama de TPV/r frente a un 15,3% en la rama de CPI/r. ($p < 0,001$)

BI: Ahora en la CROI, presentaremos los datos específicos por fármaco. Los resultados son los mismos, alrededor de un 33% frente al otro grupo.

Reducciones en CV a partir de la basal Abcd



A partir de la semana 14 hubo una reducción de la carga viral de $-1.14 \log_{10}$ en grupo de TPV/r y de un $-0.54 \log_{10}$ en el otro; ($p < 0,0001$) Este promedio se mantuvo a las 48 semanas.

FEAT: ¿Por qué habéis hecho un análisis de última observación arrastrado?

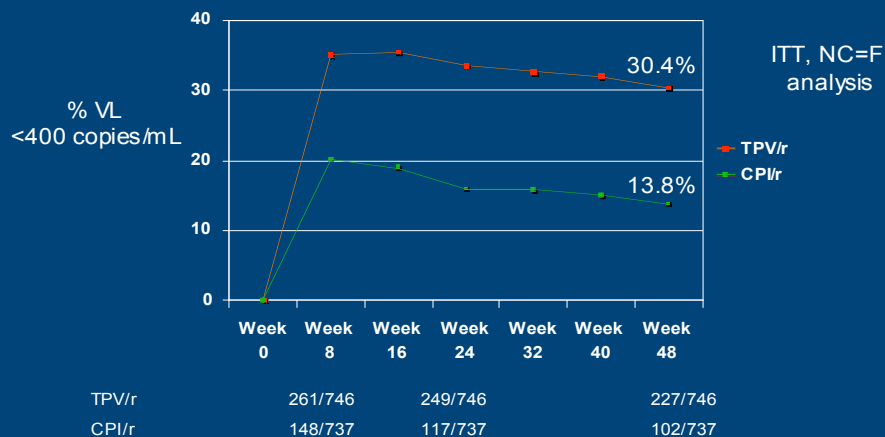
BI: Porque estos pacientes fallaron a las 8 semanas. Pero se permitió que siguieran en la rama de TPV/r.

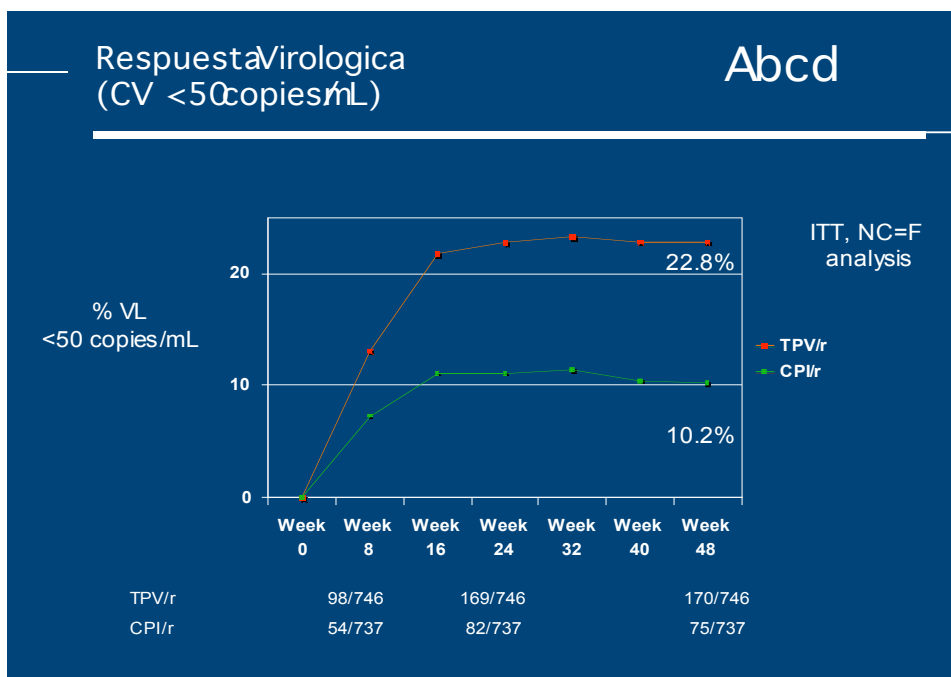
FEAT: Si lo entiendo bien, al final los grupos son equivalentes...

BI: No, aquí los pacientes responden al TPV/r y otros no al comparado. Serían el doble en la rama del TPV/r respecto al otro régimen.

Respuesta virológica (< 400)

Abcd

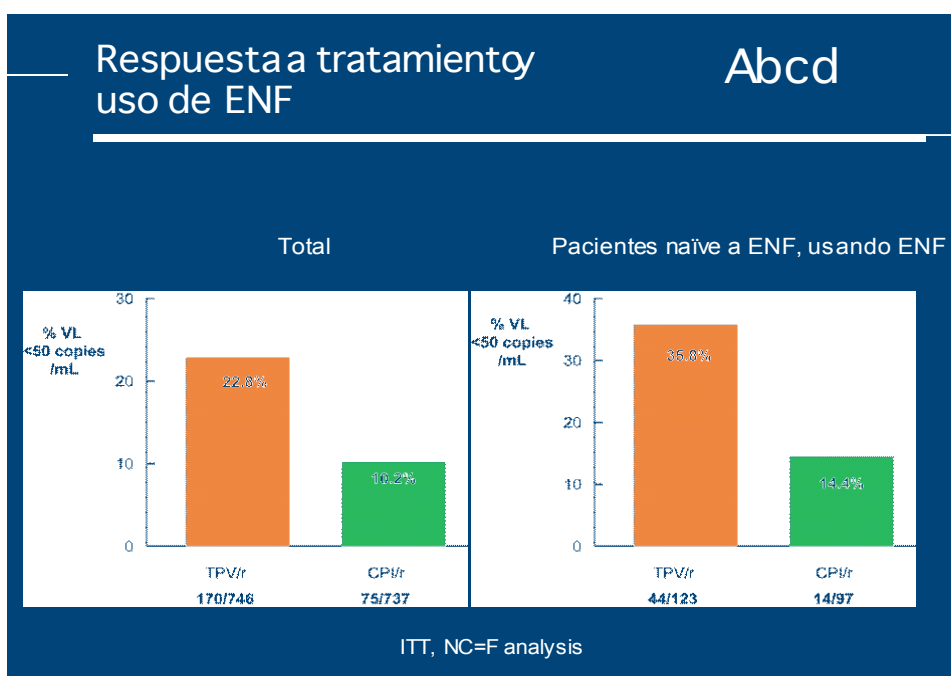




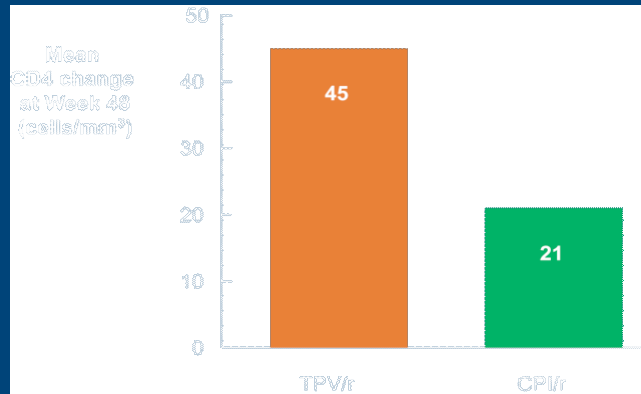
En cuanto a la respuesta virológica alcanzada por TPV/r a las 48 semanas fue la siguiente:

Reducción de la CV <400 copias/ml de un 30,4% de los pacientes en el brazo TPV/r frente a un 13,8% del otro grupo. ($p < 0,0001$)

Reducción de la CV <50 copias/ml de un 22,8% de los pacientes en el grupo de TPV/r frente al 10,2% del grupo comparado. ($p < 0,0001$)



BI: Utilizar un fármaco activo como el T20, hizo que la respuesta al tratamiento fuera de un 35,8% frente a un 14,4% del régimen comparado.



BI: La media en la respuesta inmunológica es de un incremento de 45 cél/mm³ con TPV/r frente a 21 cél/mm³ en el otro grupo a la semana 48. La mediana es de 24 y 4 cél/mm³, respectivamente

740 pacientes en la rama de TPV/r y 727 en la otra.

FEAT: ¿Creo que no nos has enseñado el perfil de resistencias en el momento basal?

BI: No.

Los pacientes tenían una media es de 16 mutaciones en el gen de la proteasa y la media en cuanto a las mutaciones clave era de 2.

A partir de 1 mutación de las consideradas claves, el tratamiento con TPV/r es mejor que con los otros fármacos.

FEAT: ¿Pensáis estudiar TPV/r en pacientes menos pretratados?

BI: Si. Hay planes de comparar con ramas de tratamiento más temprano y también en pacientes naive.

FEAT: ¿Hay planes de estudio de TPV/r en monoterapia?

BI: Es una alternativa válida, pero cuando hayamos recogido más datos. Estamos abiertos a ello.

Seguridad – eventos clínicos

Abcd

	TPV/r	CPI/r
Exposición a tratamiento (pacientes -a_	737.9	459.2
Eventos adversos serios (por 100 paciente s-a_	23.9	27.8
Fallecimientos* (por 100 pacientes -a_	2.4	2.8
Suspensión de tratamiento debida a eventos adversos (por 100 pacientes -a_	12.4	10.6

*La mayoría de los fallecimientos fueron secundarios a infecciones oportunistas

En cuanto a los efectos adversos serios, la mayoría de las hospitalizaciones han sido causadas por IO en pacientes con un recuento de CD4 bajos. Numéricamente el comparado es mayor.

En los fallecimientos la media ha sido igual en las dos ramas.

Respecto a la suspensión del tratamiento por efectos adversos, ha sido similar en las dos ramas, un poco mayor con TPV/r, alrededor del 11%.

FEAT: ¿En cuanto a las diferencias en el 1º caso, han sido significativas?

BI: No.

Seguridad - laboratorio (Grados 3/4)

Abcd

	TPV/r (%)	CPI/r (%)
ALT	9.7	4.2
AST	6.1	1.8
Bilirubina	0.7	0.5
Disminución en glóbulos blancos	5.7	5.6
Amylase	6.0	7.0
Colesterol total	2.1	0.4
Triglicéridos	24.9	13.0

Las diferencias más significativas se dan en la elevación de lípidos (colesterol y triglicéridos) y enzimas hepáticas.

FEAT: ¿Fueron estos dos eventos los que produjeron la salida de los pacientes del estudio?

BI: No. En los efectos adversos hepáticos (grado IV) los pacientes siguieron en el estudio.

BI: La mayoría de los pacientes que suspendieron se volvieron a incluir tras pasar 2 semanas.

El porcentaje de pacientes que suspendieron el estudio definitivamente fue del 17-18%.

FEAT: ¿Se podría hacer un escalado de dosis junto a una monitorización terapéutica para mitigar esto?

BI: Sabemos que la mayoría de los efectos adversos serios se producen antes de la semana 24; pero si utilizáramos esta pauta se corre el riesgo de crear resistencias. No tenemos datos para monitorizar a favor de esto.

En uno de los estudios en pacientes coinfectados, hay una propuesta para utilizar monitorización terapéutica.

BI: En la mayoría de los pacientes que se presentan elevaciones de grado IV, es lo habitual en la clínica de éstos.

BI: Las elevaciones hepáticas aparecidas han sido asintomáticas, no han producido hepatitis.

FEAT: ¿Y en cuanto al colesterol y triglicéridos?

BI: No han monitorizado los niveles. Es interesante, generalmente estos efectos tienen que ver con todos los fármacos de la familia de los IPs. Creemos que puede tener relación con la reconstitución celular, pero esto se estudiará en años venideros.

FEAT: Sería interesante que cara al futuro, nos proporcionarais más información en las presentaciones, como por ejemplo del "valor p" esto nos ayudaría a comprender mejor los resultados y valoraremos por nosotros mismos la información.

BI: De acuerdo, en este caso "p" se acerca más al punto 0,01 que al 0,05.

Conclusiones (1)

Abcd

- Superior respuesta al tratamiento en pacientes recibiendo régimen de base optimizado+ TPV/r
- Respuestas sostenidas a 48 semanas
- Más del doble de los pacientes recibiendo TPV/r lograron cargas virales <400 y <50 copias/mL vs. controles
- El incremento medio en CD4 fue superior en la rama TPV/r vs. CPI/r

Conclusiones (2)

Abcd

- La potencia de TPV/r fue mayor cuando se combinaron otros antiretrovirales activos
- La tolerabilidad de TPV fue similar a la de los CPI
- Más pacientes en la rama de TPV/r presentaron elevaciones en lípidos y enzimas hepáticas
- TPV/r es una opción terapéutica potente y durable en pacientes con experiencia antiretroviral

FEAT: En el acceso expandido los resultados se asemejan más a una situación real. ¿Estáis recopilando datos sobre resistencia?

BI: La recogida de datos en el acceso expandido ha sido menos rígida, pues en este estadio la aprobación es más "light" que cuando se realiza un estudio fase III, aquí los criterios son más estrictos.

En Alemania y EEUU si se han recogido datos de respuesta virológica. Aquí se acaba de terminar ahora el acceso expandido, conforme los pacientes van accediendo al fármaco comercial se van pasando datos y de momento no se dispone de la información.

FEAT: ¿Has visto tu esos datos?

BI: No.

FEAT: ¿En los países en los que se ha comercializado, en que secuencia se encuentra?

BI: 1º- Potencialidad con la asociación a 200 mg RTV.

2ª- Tolerabilidad (es mejor de la esperada).

3º- Asociación con T20.

FEAT: Pero parece ser que el mensaje no está llegando y que este fármaco se está reservando demasiado...

BI: Es un fármaco cercano a 500 pacientes, datos sacados del sondeo del EAP.

FEAT: Desde el ICAAC de Washington, da la impresión que cuando se asocia con T20, es éste el que tiene el protagonismo y que TPV queda como un fármaco de apoyo.

BI: El mensaje es que el fármaco (TPV) es efectivo y si se combina con T20 lo es aún más. Pero este mensaje de la compañía no está llegando.

Habría que incluirlo en los regimenes cuantas menos mutaciones hubiera y no quemar las opciones de su utilización.

FEAT: ¿Habría fármacos para rescatar el TPV?

BI: Seria bueno contar al menos con 2 fármacos. Una opción posible de rescate sería con el TMC114, pero no hay datos por el momento.

FEAT: Estaría bien realizar un estudio en pacientes naive para ver que perfil de resistencia podría tener TPV.

BI: Si, pero el tema de las resistencias es complicado. Hemos realizado un score específico para TPV según datos de estudios en fase II y datos de resistencia. Estos revelan que se han encontrado 21 mutaciones y conocemos que con 7 de ellas se sería resistente total a TPV.

La mutación 90 no aparece en el score de TPV. Es muy importante este dato, pues la 90 tiene que ver con las resistencias cruzadas a todos los IP. Se observó in vitro y por ello creímos adecuado incluirlo en los predictores de mala respuesta por su importancia, pero finalmente, no ha aparecido.

**PLANES INTERNACIONALES DE ESTUDIO
ESTUDIO DE DIVERSIDAD**

Abcd

1182.98: TPV estudio de diversidad

1182.98: TPV estudio de diversidad

Abcd

- Datos limitados con respecto a la eficacia y seguridad de TPV en mujeres y pacientes de otras razas
- Algunos eventos adversos fueron más comunes en mujeres
 - No está claro si estas diferencias son reales y significativas biológicamente o un artefacto debido a el número reducido de este tipo de pacientes
- Existen diferencias sutiles en farmacocinética de TPV entre pacientes del sexo femenino y del masculino

Muestra datos (éstos son limitados) relacionados con la eficacia y seguridad de TPV respecto a mujeres y a razas.

Refleja que se dan eventos adversos más agudos en mujeres como es en el caso del rash.

FEAT: ¿Nos puedes recordar los % de diferencias en el rash?

BI: Si. En mujeres VIH- que tomaban anticonceptivos se observó un 28%. No fue por sensibilidad al TPV. No se conoce muy bien la causa, si fue por el lote del medicamento ó por interacción con los estrógenos, como sabéis el nº de mujeres que participaron en el Resist fue pequeño.

FEAT: Normalmente las mujeres a igual masa muscular presentan mayores niveles de fármaco en sangre, ¿tendría que ver la posible administración con estrógenos?

BI: Posiblemente.

No se recomienda la coadministración de TPV/r con anticonceptivos orales basados en estrógenos, pues los niveles de estos últimos bajan y se pierde su eficacia.

En el estudio en pacientes naive, el % de mujeres es el doble que en los Resist, de aquí podremos recopilar más datos.

FEAT: ¿Dónde se realizará el estudio naive?

BI: En Latinoamérica y Tailandia.

FEAT: Aquí el número de personas para este estudio será mayor.

BI: Esto está en función de los pacientes que entren en el estudio. Es un estudio abierto.

FEAT: ¿Se ha estudiado TPV en personas mayores de 55 años?

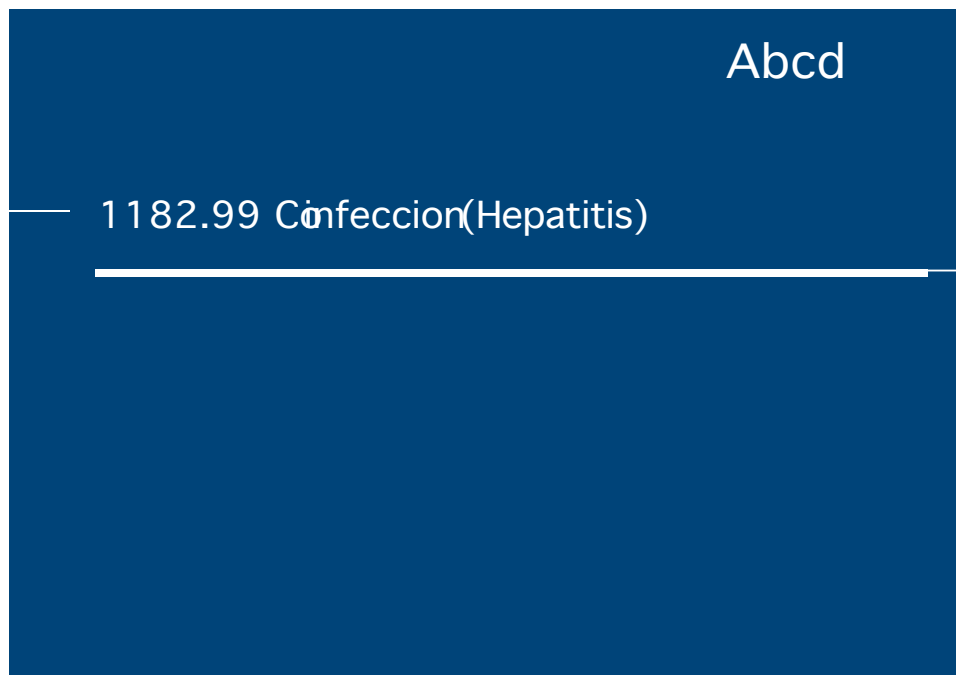
BI: Si. El rango ha ido de 18 a 72 años. La media está en 43 años.

1182.98 Abcd

- Dise_o:
 - Abiertø TPV/r 500 mg/200 mg ; OBR: 2 to 4 drugs
 - Pacientesexperimentadosa las 3 clases
 - Al menos2 farmacosactivosen el background
 - N = 400; 200 hombres y 200 mujeres; 50% encada grupode grupos raciales no blancos
 - Duracion = 48semanas
 - Endpoints: % depacientescon CV < 50 das 48 weeks in hombres smujeresy en blancos vs. otros grupos raciales
 - Estudiodescriptivo

FEAT: ¿Habéis pensado en hacer algo para facilitar el acceso a mujeres en vuestros estudios? Tenéis que ser conscientes que las mujeres muchas veces se ven limitadas a entrar en éstos por diferentes motivos, como pueden ser responsabilidades familiares etc. Proponemos a la compañía que se les ofrezca soporte para ello.

BI: Si desde luego, es muy importante. Por ejemplo aquí en el estudio pediátrico en el que participaron 8 niños, se les facilitó todo lo relativo a la locomoción transporte gastos etc.



A slide with a dark blue background. The title 'Necesidad de estudiar a pacientes co-infectados' is on the left, and 'Abcd' is on the right. A horizontal line is drawn across the slide. Below the line, there is a bulleted list of points.

- ~15% de los pacientes RESIST presentaban co-infección con hepatitis B o C
- Estos pacientes debían tener transaminasas < Grado 2 para entrar en RESIST
- Solo 47 pacientes con Grado 2 ALT basal en el programa de desarrollo de TPV
- Co infección (Hepatitis) y ALT basal > Grado 1 fueron factores de riesgo para desarrollar elevaciones mayores de transaminasas con TPV
- Es necesario obtener más datos de seguridad y eficacia en estos pacientes

BI: Surge de la necesidad de recabar más datos en esta población. Solo el 15% de los pacientes del Resist estaban coinfectados por VHB o VHC.

Además si los pacientes tenían transaminasas mayores de grado 2 no podían entrar en el estudio.

Los pacientes que entraron con < grado 1, elevaron todavía a grados mayores (grados 2 ó 3)

Es necesario obtener más datos sobre eficacia en este grupo de pacientes.

FEAT: ¿Tenéis estudios en pacientes en estados avanzados de cirrosis?

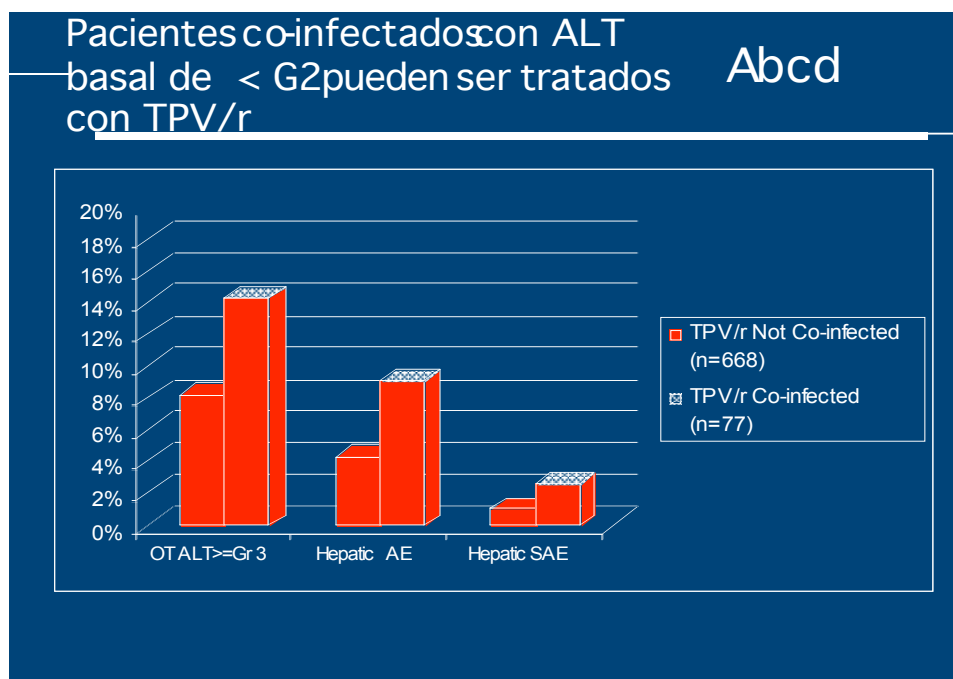
BI: Para ver la respuesta en pacientes con IH en grado B, se está haciendo un estudio en Francia.

BI: Los estudios que se han hecho sobre farmacocinética muestran que los niveles de TPV tienden a ser más altos que en los pacientes que no están coinfectados, pero no se recomienda ningún ajuste de dosis.

FEAT: No lo recomendáis, pero si algún medico lo hace no os oponéis.

BI.- No en practica clínica diaria, pero si en los estudios.

Los factores de riesgo que justifican la elevación de las transaminasas son los factores basales y la coinfección.



Pacientes coinfectados con ALT basal <g2 pueden ser tratados con TPV.

Existe un porcentaje de efectos adversos serios, ya que las diferencias son significativas.

FEAT: ¿El termino efectos adversos serios es muy amplio, podrías detallar?

BI: Son los que el médico en su momento reporto y consideró oportunos por ejemplo, un evento que provocó al paciente que sea hospitalizado, ó un evento que afecte a su actividad diaria, ó que pueda poner en riesgo la vida del paciente.

FEAT: Si, pero se mas explicito.

BI: Ya os digo que aquí dependía del criterio del clínico.

FEAT: por ejemplo, un aumento en la bilirrubina ¿podría considerarse como tal?

BI: Si.

1182.99 Dise_o:

Abcd

- Design:
 - Experiencia 3 clases de ARV
 - 2 medicamentos activos en el background
 - HCV-RNA y/o HBsAB (+)
 - Dosis TPV/r 500 mg/200 mg BID
- Monitoreo
 - Cada 2 semanas los primeros 3 meses, luego en meses alternantes
- Duración 48 semanas
- Fibroscan (substud):
 - Determinar si eventos clínicos ocurren en pacientes con grados severos de fibrosis
- Estudio descriptivo

1182.99: Endpoints

Abcd

- Primario:
 - Porcentaje de pacientes indetectable ≤ 50 copies/mL a 48 semanas
- Endpoints secundarios
 - Virologicos
 - % < 400
 - Reducciones en CV a las 48 semanas
 - Incremento en CD4
 - Hepatotoxicidad:
 - ALT grado 4 (3 veces por encima de la basal) o,
 - Hepatitis sintomática o
 - Aumento grado 3 de la ALT junto con bilirrubina directa

En este estudio, entrarán pacientes experimentados con un monitoreo conservador y riguroso, de 48 semanas de duración. Las pruebas de imagen se van a hacer con fibroscan.

FEAT: Sois conscientes que éste es un método que no esta validado.

BI: No esta validado en pacientes con VIH, pero si en el resto.

FEAT: Nos gustaría poder ver el diseño del estudio y hacer comentarios. ¿Dónde se va a hacer?

BI: En EEUU y Europa. Será un estudio multinacional.

FEAT: ¿Se excluirían pacientes en tratamiento con interferón y ribavirina?

BI: En el estudio que se esta haciendo en Francia hay pacientes tomando interferón y ribavirina; habrá que esperar a tener más datos para la recomendación final. Pero creo que no habrá interacciones con ambos tratamientos, puede que se pueda administrar conjuntamente.

BI: El tema de realizar TDM es algo que están considerando en este estudio, por la toxicidad, habría que rebajar dosis.

FEAT: ¿Se ha estudiado la interacción con inmunosupresores, por ejemplo con ciclosporina?, pues está la posibilidad de que a las personas que se les ha realizado trasplantes de hígado puedan usar TPV.

BI.- No hay ningún estudio específico con estos pacientes porque son pocos, de todos formas se prevé que si que haya interacciones.

FEAT: Creemos que es imprescindible tener estudios de interacciones con todos los fármacos.

BI: Si, afortunadamente para ciclosporina se pueden medir niveles, teniendo en cuenta que la interacción es probable.

FEAT: El utilizar TPV podrá ser muy beneficioso para aquellas personas que necesiten una opción válida de tratamiento y lograr así una reconstitución inmune; según la cantidad de personas coinfectadas en España, como en el resto los países del primer mundo, hay que tener en cuenta el hecho de que posiblemente muchas de ellas tengan que afrontar un trasplante, para lo cual se les va a requerir en primer lugar, tener opciones validas de tratamiento tras el mismo y se podría dar la situación que esta persona tomara TPV.

En segundo lugar, después del trasplante, van a tener que tomar otros medicamentos, como son los inmunosupresores, por ello pedimos y hacemos la recomendación a la compañía que se realicen estudios de interacciones específicos para ello.

En esos momentos es muy importante el manejo de la TARGA con el resto de tratamientos que tenga que tomar el paciente, y controlar muy bien las dosis porque las variaciones, por pequeñas que sean, pueden ser fatales.

Y esto, va a tener que ser estudiado por todos los fabricantes de ARV.

BI: Si tenéis toda la razón. Tomo muy buena nota de ello.

1182.14

Abcd

- Estudio en pacientes pediátricos (2 a 18)
- Sin criterios de exclusión basados en resistencia
- Randomizada:
 - OBR +
 - Dosis baja: TPV 290 mg/m²+ RTV 115 mg/m²
 - Dosis alta: TPV 375 mg/m²+ RTV 150 mg/m²

1182.14: Results

Abcd

	Low dose	High dose
Total treated n (%)	26 (100%)	26 (100%)
Median viral load reduction	- 1.75	- 1.39
n (%) with any AEs	16 (61.5%)	18 (69.2%)
n (%) with any SAEs	2 (7.7%)	0 (0%)
Median (modelled) AUC (h* micromol)	804	1286
Median Cp ₁₀₋₁₄ (micromol)	29.5	61.1

BI: Pocos de estos niños tuvieron un efecto adverso serio, en total un 7%.

BI: España aportó el mayor nº de niños a este estudio, 8 niños tomaron el fármaco.

FEAT: ¿Todos los niños tomaron la solución líquida?

BI: Al principio sí, pero luego a los mayores se les ofreció las cápsulas blandas.

FEAT: ¿Que sabor tiene la solución?

BI: Es un sabor body toffee (caramelo), al final queda un poco amargo.

FEAT: ¿Es un análisis con intención de tratar?

BI: Corresponde a 52 pacientes de un estudio diseñado para buscar la equivalencia farmacocinética. Se trata de un subestudio del 1182.14.

FEAT: Si no recuerdo mal, España disponía de 12 plazas.

BI: Si, pero no se llegaron a cubrir. No se se decir porque. El seguimiento se realizó en el hospital San Joan de Deú (BCN) y el Hospital 12 de octubre (Madrid).

En la actualidad hay 2 niños con TPV en uso compasivo, 1 de ellos en Canarias.

Aptivus: Colaboraciones.

The slide is titled 'Aptivus- Colaboraciones' and 'Abcd'. It lists three collaborations with their respective logos and clinical trial details:

- Tibotec:**
 - **TMC125:** completed, unfavorable PK precludes combination
 - **TMC114:** planning head to head comparison
- GSK (GlaxoSmithKline):**
 - **GW873140:** development stopped
 - **GW640385:** initiated October 05, data pending
- Schering-Plough:**
 - **SCH417690:** Uncertain future development

Para estudiar las posibles interacciones, han colaborado muchas compañías.

Tibotec:

- TMC 125 por ahora no se pueden utilizar juntos. Desconocemos la causa.
- TMC 114: Existen planes de colaboración.

GSK:

- GSW 873140: Parado el desarrollo de este fármaco.
- GW640385: datos pendientes con este IP.

Schering:

- SCH417690: futuro incierto para su desarrollo.



- Reverset: No significant PK interaction, possibility to combine.
Data to be presented at CROI



- Maraviroc: Possible to combine.
Data presented in Dublin.

INCYTE:

- Reverset: se presentarán datos de interacciones en la CROI. Pinta bien.

PFIZER:

- Maraviroc: posibilidades de combinación.

- **AZT** y **Abacavir**: Disminuye un 25-30% las concentraciones plasmáticas de TPV, pero no hay que hacer ajuste de dosis.
- **DDI**: Hay que separar la dosis y no hay interacción significativa.
- **TDF** y **3TC**: no hay problemas de interacción.
- **NVP** y **EFV**: a dosis 500/200 se puede administrar.
- IPs: con **APV/r**, **LPV/r** y **SQV/r** se produjo una disminución de la C_{min} de éstos de un 55%, 70% y 80% respectivamente. En el resto de los IPs existentes no hay datos.
No se recomienda la combinación doblemente potenciada de TPV/r con otros inhibidores de la proteasa
- **T20**: sin problemas. El 18% de pacientes del Resist lo utilizaron.
- **RBV**: No creen que haya interacción, pero no hay estudios de esto.
- **Metadona**: TPV disminuye los niveles de metadona, seguir las recomendaciones.
- **Buprenorfina**: Bajan los niveles de ésta. En un estudio se están recogiendo datos sobre los casos de síndrome de abstinencia.
- Combinaciones con **Estatinas**: No hay que realizar modificación. Hay datos de hasta 20 mg/día y no ha habido problemas.
- **Atorvastatina**: No se recomienda su uso, y si acaso se utiliza, hay que hacer uso de una monitorización especial

Aptivus– El Compromisocontinua Abcd

Drug/Drug Interactions

- ATV – under evaluation
- LPV/r follow-up – under evaluation
- Carbamazepine – Nov. 05
- Tadalafil – Nov. 05
- Omeprazole – Nov. 05
- Buprenorphine – Dec. 05
- Bupropion – Nov. 05
- Nevirapine – 1Q 06
- Peg IFN 2a / RBV – Nov. 05
- Bactrim – 2006
- Rosuvastatin – 2006
- Valcyclovir - 2006

1182.59: HCV co-infected,
ChP B; Nov. 05



1182.98: diversity study
(women)

1182.99: hepatitis co-
infection

1182.101: cocktail study

1182.97: Pediatric 2 week
to 2 year old study

1182.109: intracellular AZT
& ABC concentrations

El 1182.97 se trata de un estudio pediátrico en el que participarán niños de 2 semanas a 2 años.

FEAT: ¿vemos que no tenéis previsto hacer estudios con inmunosupresores?

BI: No, de momento, no.

FEAT: Reiteramos la importancia de los mismos y pedimos a la compañía que los contemplen.

BI: No se recomienda el uso con fármacos para el tratamiento del alcoholismo.

FEAT: El hecho de recomendar que no se tome con fármacos para el tratamiento del alcoholismo, es porque la formulación lleva alcohol.

FEAT: ¿Podéis calcular la cantidad de alcohol administrada con una dosis de TPV/r? Es importante saber como puede afectar al paciente (controles de alcoholemia, uso de maquinaria, posible daño al hígado etc).

BI: No se le puede calcular ahora, pero te puedo enviar una tabla de equivalencia.

FEAT: ¿Y con respecto a las sulfamidas?

BI: Por el momento no creemos que vayan haber interacciones, no hemos visto ninguna interacción ni hipersensibilidad cruzada, aunque la EMEA y la FDA insisten que hay que utilizarla con cuidado en pacientes que hayan tenido problemas con sulfamidas.

FEAT: ¿Hay estudios sobre tetratogeneirad?

BI: Si, pero in vitro. De 9 mujeres embarazadas, 1 interrumpió el embarazo de forma voluntaria, otra tuvo un aborto (al que no se le ha encontrado relación) y han nacido 4 o 5 niños sanos.

FEAT: Da la sensación que es un fármaco difícil de administrar, ¿Qué trabajo educativo estáis haciendo con respecto a los clínicos?

BI: En 2 Encuentros se han realizado dos charlas impartidas por David Back sobre TPV e interacciones, y la respuesta de los médicos ha sido muy buena.

Pensamos editar un book de interacciones de TPV e otros IPs.

En España estamos diseñando material informativo específico para su uso y lo presentaremos en diversos congresos nacionales.

También se está preparando realizar 1 curso para médicos y residentes sobre el manejo de TPV.

PLANES DE COMERCIALIZACION

Programa de acceso expandido de TPV

Estudio en fase IIIb, Internacional y Multicéntrico.

Se han descrito 74 efectos adversos graves, 10 de los cuales relacionados con TPV.

5 pacientes con aumento de enzimas hepáticas: 1 de ellos también presentó hipertriglicemia y 4 con eventos clínicos.

FEAT: ¿Tenéis datos de cuantas personas están coinfectadas?

BI: No, no tenemos.

FEAT: ¿Y sobre abandonos?

BI: No tenemos, pero lo puedo pedir para vosotros.

En esta parte del estudio, la información nos la remiten los médicos pero no de manera tan oficial, tan estricta como si fuera un ensayo clínico. La información generalmente viene dada por teléfono y está menos controlada.

USO COMPASIVO: Se trataron a 200 pacientes.

ACCESO EXPANDIDO: Hay 448 personas en la actualidad y de 101 centros seleccionados, 86 están en activo.

FEAT: Según la información que disponemos, había una previsión de 1100 plazas...

BI: En efecto. Se podrá incluir a más personas, el acceso sigue abierto hasta el 30 de junio de 2006.

Esperamos que la negociación del precio empiece en enero y que para junio esté cerrada.

El programa de acceso expandido está garantizado hasta 30 de junio.

FEAT: ¿Qué ocurrirá si no hubiera precio para el fármaco en junio?

BI: Tendremos que capear el temporal, es decir asumirlo la compañía, pero pensamos que para estas fechas estará resuelto.

FEAT: ¿Y que ocurrirá con los pacientes del Resist?

BI: Serán evaluados durante 5 años, los pacientes que fallaron en fases anteriores entraron en el estudio "roll-over".

Actualmente hay 35 pacientes reclutados en el "roll-over" en España

PRECIO:

FEAT: Nos interesa que a este fármaco tengan acceso todas las personas que lo necesiten en nuestro país y como sabéis, ya ha habido problemas de dispensación con otros ARV en algunos hospitales, lo que inevitablemente nos lleva a hablar del precio. ¿Qué va a costar este fármaco en España?

BI: La compañía facilitará la negociación al máximo para que el precio sea lo más asequible posible.

BI: La compañía asume compromisos: los estudios, el acceso expandido etc. Hay que valorar la aportación de un fármaco novedoso, su utilidad y los datos a 48 semanas. Boehringer Ingelheim se presenta con estas credenciales.

BI: Las autoridades sanitarias, es decir quien tiene que aprobar esto, tienen que valorar la utilidad de este fármaco.

FEAT: Pero pensamos que esto es un arma de doble filo. No podemos utilizar este argumento, pues si es un fármaco caro y de difícil manejo, aunque sea muy útil para algunas personas, podrá verse arrinconado.

BI: Lo que no podemos, ni vamos a permitir, es que nadie que esté tomando TPV, se quedara sin él. Es un compromiso de Boehringer.

FEAT: La situación de todas las personas nos importa.

FEAT: Pero, no nos podemos creer que a estas alturas, no tengáis un precio fijado de salida.

BI: El precio estará basado sobre las referencias que ahora hay en la actualidad. La horquilla está entre los 24€ de Alemania y los 28€ en EEUU. No os podemos decir más.

FEAT: ¿Y para terminar, como es su presentación?

BI: Viene presentado en frasco y se ha de guardar en la nevera. Si las cápsulas se pegaran, se perdería parte de su eficacia.