

**Acta de la reunión con Schering-Plough  
Madrid, Hotel NH Zurbano  
27 de Junio de 2006**

**Informe final  
elaborado por Enrique Rodríguez**

**Asistentes:**

**FEAT:**

- ❖ Diego García (Murcia – Alicante)
- ❖ Ana L. Zuñiga (Bilbao)
- ❖ Esther Inés (Valencia)
- ❖ Joan Tallada (Barcelona)
- ❖ Juanse Hernández (Barcelona)
- ❖ Nùria Rodríguez (Barcelona)
- ❖ Francisco Miralles (Gran Canaria)
- ❖ Gonzalo Mazuela (Almería)
- ❖ Udiarraga García (Bilbao)
- ❖ Carlos Vera (Madrid)
- ❖ Enrique Rodríguez (Zaragoza)

**Schering-Plough:**

- ❖ Ana Arana
- ❖ Jordi Llaudó
- ❖ Enrique Cruz
- ❖ Daniel Álvarez
- ❖ Wayne Greaves
- ❖ Laura Knipmayer
- ❖ M<sup>a</sup> Elena Moreno
- ❖ Ana Pocoví

**Modera la sesión:**

- ❖ Gonzalo Mazuela

**Toman notas:**

- ❖ Francisco Miralles
- ❖ Juanse Hernández



## SUMARIO

### **1 Vicriviroc**

**1.1 - Potencial y limitaciones de los inhibidores del CCR5**

**1.2 - Desarrollo clínico de vicriviroc hasta el momento**

**1.3 - Razones del fracaso del estudio en pacientes naïve**

**1.4 - Revisión de la toxicidad, particularmente hepática.**

**1.5 - Los cinco casos de cáncer en el estudio de Fase II en pre-tratado**

**1.6 - Nuevos planes: dosis y calendario para pacientes naïve y participación de España.**

### **2 Hepatitis Crónica por Virus C en el paciente VIH.**

### **3 ENDURE.**

### **4 SCH503034.**

### **5 Cuestiones pendientes de seguimiento por parte de la compañía.**

## 1. VICRIVIROC

### 1.1 – Potencial y limitaciones de los inhibidores del CCR5

**HIV Entry Inhibitors**

- **Possible Advantages**
  - Work early in virus life cycle:
    - PRE and POST-exposure Prophylaxis
  - Lack of cross-resistance with existing drug classes
  - Cellular targets
  - Work on cell surface
  - vicriviroc has long  $t_{1/2}$ , allows once daily dosing
- **Possible Disadvantages**
  - gp120 and gp160 are highly variable
  - Inhibition of cellular targets may cause mechanism-related toxicity
  - Mode of delivery for some (parenteral)

- Ventajas:

- Uso temprano
- Profilaxis pre y post exposición
- No tiene resistencia cruzada con fármacos ya existentes. Uso en terapias de rescate.
- Diana celular y no viral.
- Vida media larga que permite una toma sola toma diaria.

- Desventajas:

- Los grupos proteínicos de la membrana celular son muy variables. Puede darse mucha resistencia.
- La inhibición de las dianas celulares podría alterar mecanismos relacionados con la toxicidad

## 1.2 – Desarrollo clínico de vicriviroc hasta el momento

**Vicriviroc Clinical Development to Date**

- Completed Toxicology Program
- Comprehensive Clinical Pharmacology Program
- Two Phase 2 studies:
  - Treatment-naïve subjects (EU and Canada)
    - 25, 50 & 75 mg QD + Combivir study stopped prematurely
  - Treatment-experienced subjects (USA)
    - 5, 10 & 15 mg QD with RTV-boosted regimen
    - enrollment complete (n=118); study ongoing
- New phase 2 study in Tx-Exp population
  - higher doses being studied
  - 20 and 30 mg with boosted PI

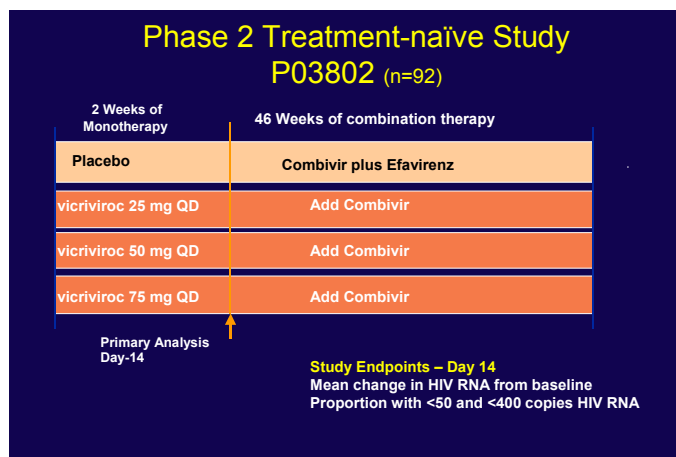
- No se ha visto problemas graves de hepatotoxicidad en animales, lo único que se vio fueron convulsiones a dosis altas.
- Interacción importante: potenciado con ritonavir se debe ajustar la dosis de vicriviroc (5, 10 y 15mg QD) .Sin ritonavir 25, 50 y 75mg QD
- Dos estudios en fase 2:
  - Naive (EE UU y Canadá)  
vicriviroc + Combivir (interrumpido)
  - Pretratados (EE UU)  
5, 10 y 15mg QD con ritonavir  
inscripción completa (n=118); en curso. Datos en Toronto.  
(en éste se dieron cinco casos de cáncer)
  - Nuevos estudios de fase 2 en población pretratada
    - o Se están estudiando dosis más altas (en curso)
    - o 20 y 30mg con IP potenciados

**FEAT:** ¿Por qué queréis probar dosis más altas si vicriviroc funcionaba bien a dosis más bajas?

**SP:** Hay dos cuestiones: eficacia, cuando se interrumpió el estudio 3802 se observó que dosis de 50 y 75 mg (equivalentes a 10 y 15 mg con ritonavir) no fueron tan eficaces y se pensó que 20 y 30 mg con ritonavir podrían funcionar mejor. A través de estudios de modelización farmacodinámica se proyectó que la dosis más eficaz podría ser 20 o 30 mg. Respecto a la seguridad, la compañía pensó que las dosis de 10 y 15 funcionaban y eran seguras, pero se podría subir más sin incrementar mucho el riesgo de toxicidad. Sin embargo, como no se había utilizado estas dosis en humanos, queda la posibilidad de que podrían observarse convulsiones

**FEAT:** ¿No sería preferible esperar a que acabase el estudio del ACTG y tener más datos? ¿No es muy arriesgado ahora mismo? Si se hace en España, el consentimiento informado debería ser muy claro para que los participantes supiesen donde se están metiendo, los riesgos que pueden correr....

**SP:** Éste es un caso diferente. Hemos visto datos a 16 semanas en el ACTG y funciona bien. En otros estudios cortos hasta ahora no hemos visto un problema relacionado con las dosis altas. Esto es una fase II, con pocos participantes: n=120. Tenemos muchos cuidado con los problemas hepáticos.



### 1.3 - Razones del fracaso del estudio en pacientes naïve

**Virologic breakthrough (>50 copies/mL) by treatment arm at Study Termination**

|                        | 25 mg                          | 50 mg                          | 75 mg                          | Control      |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Virologic breakthrough | 13/23<br>(56%)                 | 9/22<br>(41%)                  | 4/23<br>(17%)                  | 1/24<br>(4%) |
| <i>p</i> -values       | vs. Control<br><i>p</i> <0.001 | vs. Control<br><i>p</i> =0.003 | vs. Control<br><i>p</i> =0.188 |              |

Fracaso virológico: 25mg (56%), 50mg (41%), 75mg (17%) Control (4%)

En los cuatro pacientes que tomaban 75 mg el rebote viral fue pequeño

**FEAT:** ¿Por qué hubo un error de cálculo en los rangos? Normalmente los laboratorios lo estudian bien.

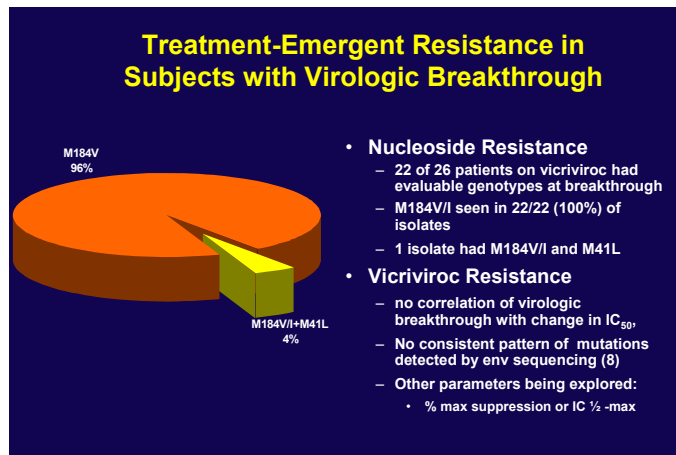
**SP:** Esta clase de fármaco es diferente. En los fármacos de Pfizer pasó algo parecido. Creíamos que 50 y 75 funcionarían igual. Pensamos que el factor huésped tiene mucho que ver. Y pensamos que en algunos pacientes incluso las dosis más elevadas no funcionarían bien. No sabemos por qué. Quizá por la susceptibilidad al virus, el huésped y por la intervariabilidad.

**FEAT:** ¿Cómo lo valoraréis?

**SP:** Hay ciertos pacientes que por cuestiones genéticas o por cuestiones de virus. En cualquier caso es un porcentaje pequeño de pacientes (5-10%).

**FEAT:** Es importante saber cómo se va a derivar eso en pacientes naive.

**SP:** Tiene que funcionar cerca al 100%.



Por qué fracasó: Todos los pacientes (100%) en los que fracasó tenían la mutación M184V/I que confiere resistencia a 3TC.

Uno de ellos tenía la mutación M41L que confiere resistencia a AZT.

Resistencia a vicriviroc

No hubo correlación de fracaso virológico con el cambio en la IC50.

Se están explorando otros parámetros: porcentaje de supresión máxima, quizá utilizando este parámetro podremos ver algunas mutaciones de resistencia.

## Tropismo

Nuestra prueba no es perfecta y estamos buscando otras.

Es probable que algunos pacientes tengan mezcla de los dos correceptores CCR5, CXCR4.

¿Cuáles son las causas del cambio?

8 pacientes tuvieron detectado un cambio de tropismo.

A 14 días sin fármaco, se vio que algunos pacientes habían cambiado de tropismo.

Cuando se dio el fármaco, a los 14 días en tres se detectó el tropismo CXCR4.

**FEAT:** ¿Hubo algún resultado falso?

**SP:** Es posible. Sobre todo cuando la cantidad de virus era pequeña. Con menos de 1.000 copias no se puede decir con seguridad el tropismo.

**FEAT:** Eso es una preocupación para la comunidad. Que la eficacia de la prueba sea tan baja.

**SP:** Tenemos una tarea complicada. ¿Un inhibidor del CCR5 funciona en pacientes con tropismo dual? Son preguntas por resolver. Nos gustaría tener un test asequible y disponible.

**FEAT:** ¿Estos pacientes eran del estudio 3802?

**SP:** Sí. A todos los pacientes que experimentan este cambio en cualquier estudio, queremos seguirles por 5 años: queremos saber qué sucede con el cambio de tropismo, y por otro lado queremos seguir las neoplasias (cánceres).

**FEAT:** Precisamente es lo que nos preocupa, el cambio de tropismo sobre el sistema inmunitario.

**FEAT:** Las convulsiones. ¿No descartáis una parte importante de pacientes?

**SP:** Ningún paciente expuesto a vicriviroc ha experimentado convulsiones. Nuestro objetivo es estar atento y cuidadosos ante estos efectos.

## Efectos secundarios

| Overall Safety Results<br>Phase 2 Treatment-naïve Study |                 |                 |                 |                   |
|---------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|                                                         | 25 mg<br>(n=23) | 50 mg<br>(n=22) | 75 mg<br>(n=23) | Control<br>(n=24) |
| All AEs                                                 | 19 (83%)        | 21 (95%)        | 18 (78%)        | 22 (92%)          |
| Grade 3/4                                               | 1 (4%)          | 1 (5%)          | 1 (4%)          | 1 (4%)            |
| SAEs                                                    | 3               | 2               | 3               | 1                 |
| D/C for AE                                              | 0               | 0               | 1 (4%)          | 0                 |

### Fase II

25mg 83%, 50mg 95%, 75mg 78% control 92% (todos los efectos secundarios)

Grado 3/4 4% 5% 4% 4%

Efectos secundarios graves 3 (12%) 2 (10%) 3 (12%) 1 (4%)

**FEAT:** ¿Diferencias significativas?

**SP:** Dos de esos pacientes tuvieron neumonía antes de dar el fármaco.

Interrupciones 0 - 0 - 4% - 0

El único que paró fue por problemas de concentración.

**Virologic breakthrough (>50 copies/mL) by treatment arm at Study Termination**

|                        | 25 mg                  | 50 mg                  | 75 mg                  | Control      |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------------|
| Virologic breakthrough | 13/23<br>(56%)         | 9/22<br>(41%)          | 4/23<br>(17%)          | 1/24<br>(4%) |
| p-values               | vs. Control<br>p<0.001 | vs. Control<br>p=0.003 | vs. Control<br>p=0.188 |              |

#### 1.4 - Revisión de la toxicidad, particularmente hepática.

**Hepatic Toxicity - Grade  $\geq$  2**

|           | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | # Subjects |
|-----------|---------|---------|---------|------------|
| AST       | 1       | 0       | 0       | 1          |
| ALT       | 1       | 0       | 0       | 1          |
| Bilirubin | 2       | 0       | 0       | 2          |
|           | 2       | 1       | 0       | 3          |
| AlkP      | 0       | 0       | 0       | 0          |

Legend: orange=50 mg dose; yellow = 25 mg dose  
no Grade 2 toxicity in 75 mg or control

En el estudio 5211 en pretratados no se vio problemas de toxicidad hepática tras la revisión de la FDA

En la dosis de 75mg no se vio toxicidad de grado  $\geq$ 2.

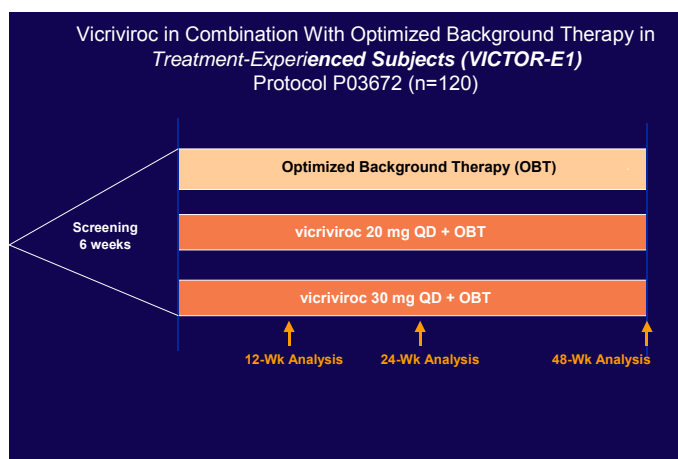
Se han visto casos de bilirrubina no conjugada en algunos pacientes: 2 (de grado 2) y 1 (de grado 3).

**FEAT** : ¿Alguno de los que desarrollaron resistencia eran del grupo de control?

**SP** : No.

**SP** : El grupo de control con placebo debería de tener el mismo número participantes que el de personas que toman medicación y no existe una relación causa / efecto de Vicriviroc con los casos de cáncer que se detectaron (5).

### 1.5 - Los cinco casos de cáncer en el estudio de Fase II en pre-tratado



5 pacientes con neoplasias (Hombres)

|     |          |      |     |     |
|-----|----------|------|-----|-----|
| 47  | NHL*     | 15mg | 6m  | 101 |
| 44  | NHL      | 5mg  | 6m  | 20  |
| 51  | HL*      | 10mg | 2m  | 46  |
| 38B | Gástrico | 5mg  | 8m  | 14  |
| 48B | HL       | 5mg  | 12m | 352 |

\*History of Hodgkin's Lymphoma

Los pacientes que no respondieron al placebo pasaron al grupo de vicriviroc. El seguimiento de pacientes en placebo es pequeño, ya que si a las 16 semanas no respondían al tratamiento se pasaban al grupo de vicriviroc

**FEAT:** ¿Alguno de esos cinco casos había tomado placebo al principio?

**SP:** No.

**FEAT:** También podría leerse que las personas que tuvieron neoplasias fueron los que más estuvieron en tratamiento en comparación con el grupo control.

**SP:** Nos hubiera gustado tener placebo 48 semanas, pero sabemos que no puede ser. El último caso de cáncer fue en diciembre. No se ha observado ninguno más. Vamos a seguir esta cuestión durante cinco años.

### **1.6 - Nuevos planes: dosis y calendario para pacientes naive y participación de España.**

**SP :** Pensamos que las dosis más altas serán más eficaces. Nuestra idea es que si el fármaco es seguro (no hay convulsiones, los cánceres no son reales) iremos con las dosis 20 y 30mg.

Se reclutarán 120 pacientes en fase II, 40 en cada grupo.

Todos tendrán un IP/r, mínimo de ritonavir 100mg.

Análisis a las 12, 24 y 48 semanas.

- TBO (40 pacientes)
- Vicriviroc 20mg Qd+TBO (40 pacientes)
- Vicriviroc 30mg Qd+TBO (40 pacientes)

Vicriviroc no necesita usarse con ritonavir, aunque si se hace hay que ajustar las dosis.

España no participa en el estudio de Fase II.

Se estudia a 120 pacientes y participan 3 países en Europa: Portugal, Suiza y Alemania, además de Canadá, Australia, EE UU, Sudáfrica y algunos países de Suramérica.

En Fase III, sí que se espera la participación de España.

## 2. Hepatitis Crónica por Virus C en el paciente VIH

### Hepatitis crónica por virus C en el paciente VIH+

M<sup>º</sup> Elena Moreno  
Médico  
Especialista de Producto Senior

Departamento Médico  
Schering-Plough España

Madrid, 27 de junio de 2006

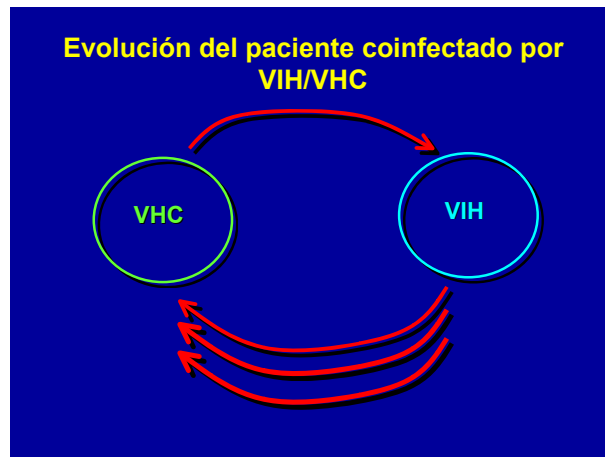
### Prevalencia de la coinfección VIH/VHC en cohortes españolas

|                                | Nº Pacientes | Prevalencia |      |
|--------------------------------|--------------|-------------|------|
|                                |              | VHC         | VHB  |
| Cohorte VACH 2002 <sup>1</sup> | 4.709        | 69,2%       | 6,1% |
| GESIDA 29/02 <sup>2</sup>      | 1.506        | 64,6%       | 4,8% |
| Cohorte SAEI <sup>3</sup>      | 4.524        | 59%         | 4,6% |

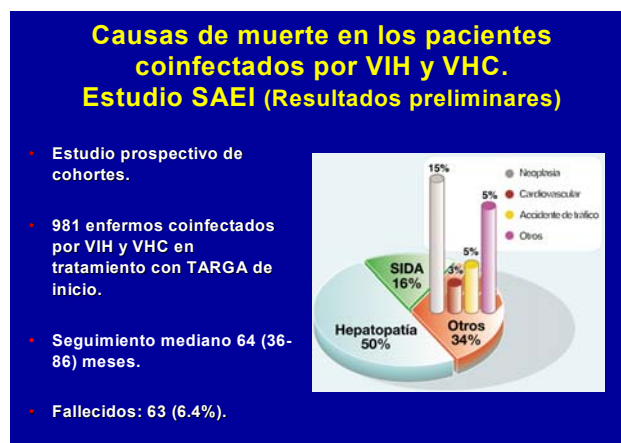
1. Roca B, et al. J Infect 2003; 47: 117-124.  
2. Pacheco R, et al. 2nd IAS Paris 2003.  
3. Merchante N, et al. AIDS 2006; 20: 49-57.

Estos estudios demuestran que más del 60% de los infectados por el VIH lo están también por el VHC.

**FEAT:** Hay estudios sobre el tratamiento de la hepatitis C en pacientes que son usuarios de drogas en activo.



La evolución de un paciente infectado por los dos virus debería, en teoría, ser determinada por las interacciones tanto positivas como negativas de ambos. Sin embargo actualmente resulta evidente que el curso de la hepatitis C crónica soporta un mayor influjo negativo de la infección por VIH.

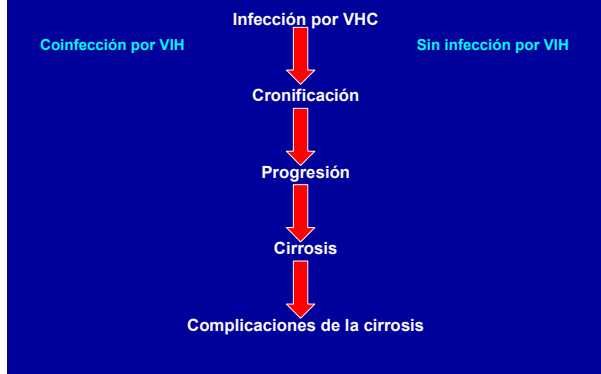


Lo anteriormente comentado queda reflejado en este gráfico de la distribución de las causas de muerte en los pacientes coinfectados.

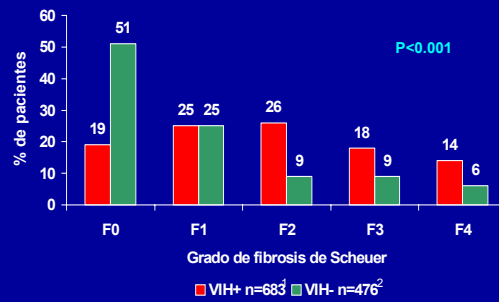
Son los resultados de un estudio de cohortes multicéntrico andaluz en el que fueron incluidos 981 pacientes coinfectados que empezaron una TARGA como primera terapia contra el VIH. Tras un seguimiento mediano de más de 5 años, un 6% de ellos fallecieron.

La causa más frecuente de muerte en pacientes coinfectados fue la enfermedad hepática, seguida de otras causas y más lejos el sida.

## Historia natural de la coinfección

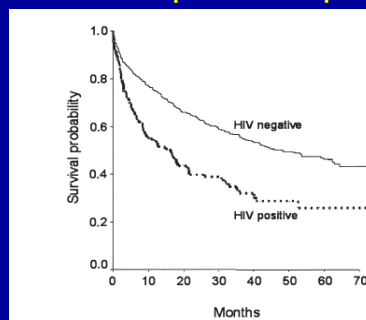


## Fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH y VHC y mono infectados por VHC.



1: Macías et al. 10th EACS, Dublin; 2: Forns et al. Hepatology 2002; 36: 986-992.

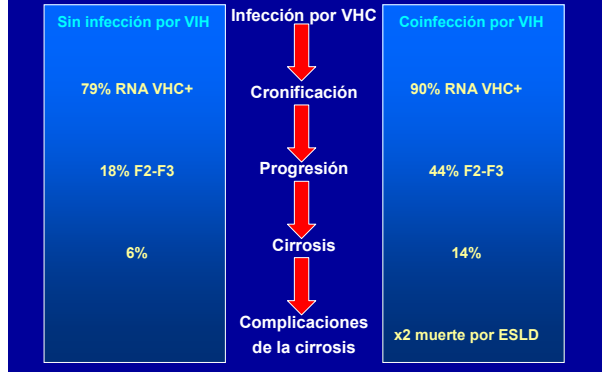
## Progresión clínica: Supervivencia desde la primera descompensación hepática



| No. at risk  | 1037 | 619 | 429 | 313 | 208 | 133 | 62 | 9 |
|--------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| HIV negative | 1037 | 619 | 429 | 313 | 208 | 133 | 62 | 9 |
| HIV positive | 180  | 75  | 46  | 30  | 19  | 11  | 5  | 3 |

Pineda et al. Hepatology 2005;41:779-789

## Historia natural de la coinfección

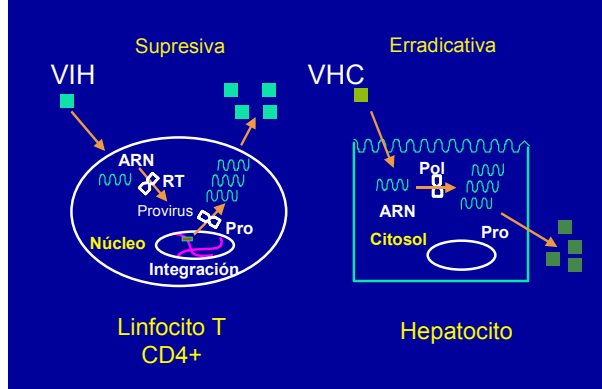


## Otros problemas: Hepatotoxicidad por antirretrovirales

|                  | ARVs          | Incidencia | Predictores                          |
|------------------|---------------|------------|--------------------------------------|
| Rodríguez-Rosado | IPs           | 11%        | VHC, alcohol                         |
| Sulkowski.       | IPs<br>NRTI   | 12%<br>6%  | VHC, VHB, CD4, Rtv<br>VHC, VHB, CD4  |
| Saves.           | IPs           | 9%         | VHC, VHB, citolisis previa           |
| Den Brinker.     | IPs           | 18%        | VHC, VHB                             |
| Martínez.        | NVP           | 9,7%       | VHC, Tiempo TARV<br>citolisis previa |
| Nuñez.           | IPs/<br>NNRTI | 9%         | VHC, edad, alcohol                   |

Adaptado de Soriano et al. AIDS 2002;16:813-28

## Estrategia Terapéutica



## ¿A quién?

### Indicaciones

#### Hepatopatía Crónica

- RNA-VHC (+)
- Elevación de transaminasas
- Exclusión de otras causas de hepatopatía

#### Infección VIH

- Inmunidad preservada (CD4 > 200)
- Infección VIH estable

### Contraindicaciones ¿?

#### Factores dependientes del paciente:

- Consumo de drogas / alcohol
- Soporte familiar (social)
- Comorbilidades
- Controles irregulares
- Interacciones con fármacos ARVs (AZT, ddl)
- Toxicidad

Existen unas contraindicaciones bien conocidas para el tratamiento en la población general, como el trastorno psiquiátrico grave, cardiopatía grave, distintas citopenias.

Pero existen también otros aspectos en esta población que son relevantes y que suponen una dificultad añadida.

¿se puede considerar realmente como contraindicación el consumo activo de drogas?

## Otros factores

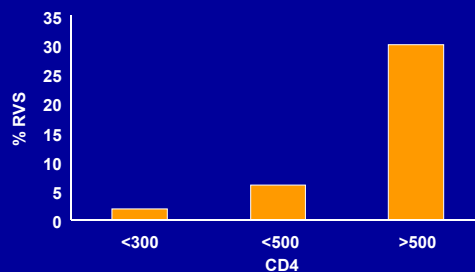
Factores independientes del paciente:

- Convencimiento del médico
- Experiencia en el tratamiento
- Enfermería

Mejoría en la adherencia  
Mejores resultados

## CD4 y Frecuencia de RVS (Tto con IFN- $\alpha$ Monoterapia)

Metaanálisis de datos publicados

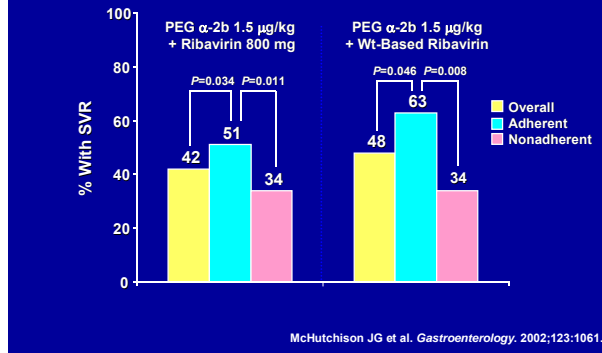


Marriott 93, Soriano 96, Mauss 98, Puoti 98, Cargnel 98

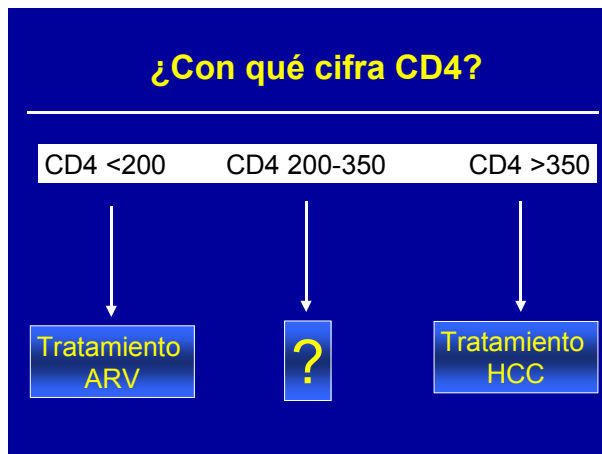
## ¿Cuándo?

Capacidad de entender y asumir el tratamiento

**Importancia del cumplimiento terapéutico:  
Efecto del cumplimiento  $\geq 80\%$  en la RVS**



En este estudio, McHutchinson analiza en pacientes tratados con INF o Pegintron combinados con RBV incluidos en tres ensayos previos, el efecto de la reducción de la dosis y comprueba la importancia del cumplimiento en la respuesta viral: los pacientes con genotipo 1 que recibieron más del 80% de las dosis de ambos fármacos durante al menos el 80% del tiempo establecido, obtuvieron una tasa de respuesta más elevada que aquellos tratados durante el mismo tiempo pero con una menos dosis.



## ¿Qué tto. iniciar primero ?

| Tto. HCC                                                                                                                                                    | Tto. ARV                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• No interacciones con ARVs</li> <li>• Mejor tolerancia a los ARVs</li> <li>• Mejor recuperación inmune ?</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejor respuesta al Tto. HCC</li> <li>• Minimiza el efecto del ↓CD4</li> </ul> |



## ¿Cómo?

### Tratamiento anti-VHC: Respuesta Sostenida

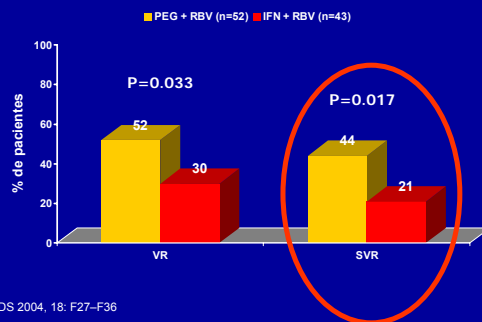
|                     | VIH-neg | VIH-pos |
|---------------------|---------|---------|
| IFN monoterapia     | 20%     | <10%    |
| IFN + ribavirina    | 45%     | 12-21%  |
| Peg-IFN + ribavirin | 55%     | 27-44%  |

**FEAT:** Hay estudios sobre el tratamiento de la hepatitis C en pacientes que son usuarios de drogas en activo.

**Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients**

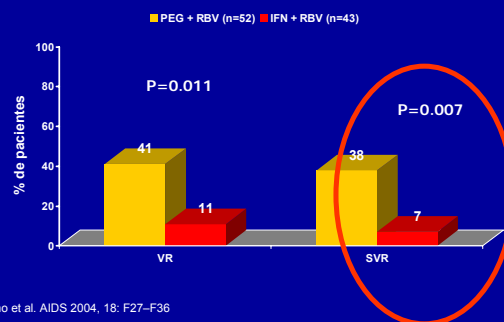
Laguno et al. AIDS 2004, 18: F27-F36

**Respuesta según grupo de tratamiento (ITT)**

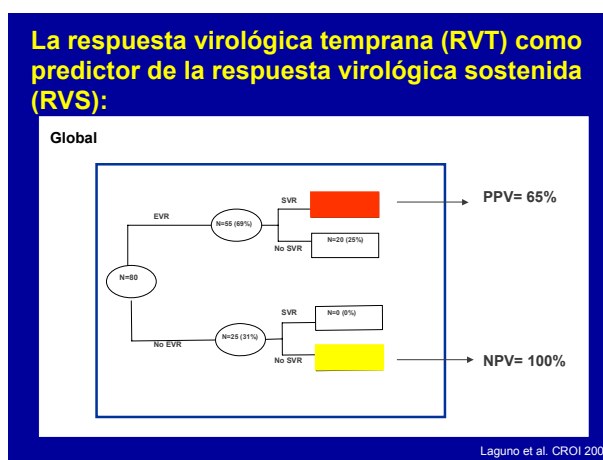
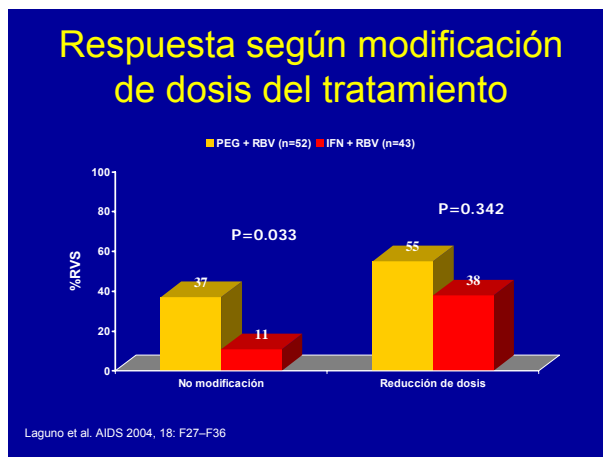
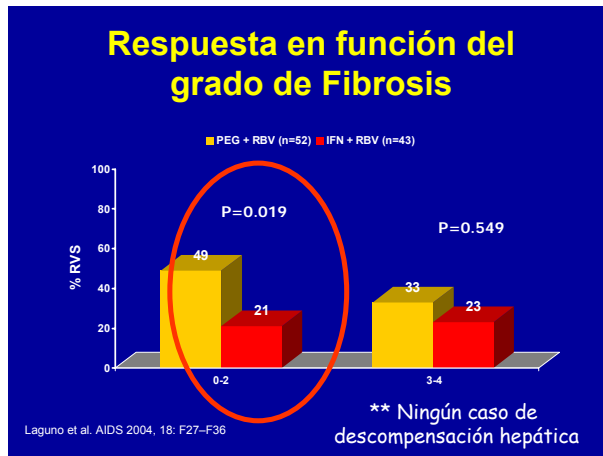


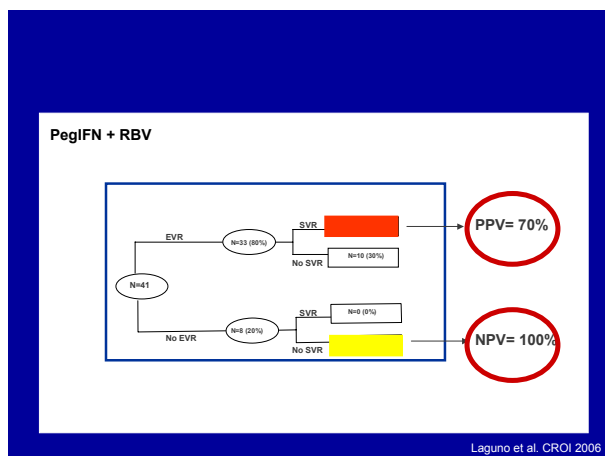
Laguno et al. AIDS 2004, 18: F27-F36

**Respuesta en genotipos 1/4 (ITT)**



Laguno et al. AIDS 2004, 18: F27-F36





Estas cifras son superponibles a las alcanzadas en pacientes mono infectados. El tratamiento con Pegintron puede ayudar a predecir fiablemente la respuesta tanto en pacientes coinfectados como mono infectados

**SP:** Hay muchos médicos que no dominan la estrategia de tratamiento, ¿cómo se puede transmitir esto a la clase médica?

**FEAT:** Los médicos lo entienden bien. El tema de los efectos secundarios es crucial. La vivencia es tan dura que el paciente prefiere dejarlo. El médico accede a ello y a no insistir como consecuencia de la impotencia de no tener nada más.

**FEAT:** Depende del equipo médico de cada hospital. También observamos un cambio en los médicos. Muchos ya no presionan para que se acabe el tratamiento.

**FEAT:** ¿Tenéis u os habéis planteado hacer un estudio para ver si en las personas que se han tratado y no se han curado hay mejora histológica?

**SP:** Lo dejamos para luego.

**FEAT:** En mi caso, se han utilizado las tablas de predicción y teniendo en cuenta los efectos secundarios, por consenso paciente-médico.

**FEAT:** Nos gustaría ver un esfuerzo de la compañía para con el paciente coinfectado VIH/VHC. Al final parece que hay una prioridad comercial.

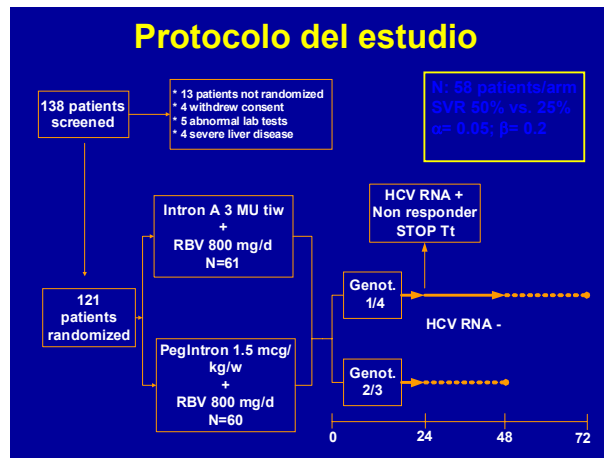
**SP:** Es cierto. La industria farmacéutica tiene un objetivo social pero también comercial. No se puede negar. Hay mas pacientes mono infectados que se beneficiarían de ello. Sabemos que los efectos secundarios se dan más con paciente coinfectados.

**FEAT:** La falta de ayuda a personas coinfectadas puede ser la causa del abandono del tratamiento.

**“Peginterferon alfa 2b (Pegintron®) y ribavirina Vs. Interferon alfa 2b y ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por VIH”**

Crespo et al. J Viral Hepat 2006 (In press)

A continuación se presentan de modo breve los resultados de un estudio realizado en el Hospital Vall d’Hebrón donde compararon dos estrategias de tratamiento frente de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados por el VIH: Peg-IFN alfa 2b (Pegintron) combinado con RBV vs IFN alfa 2-b y RBV



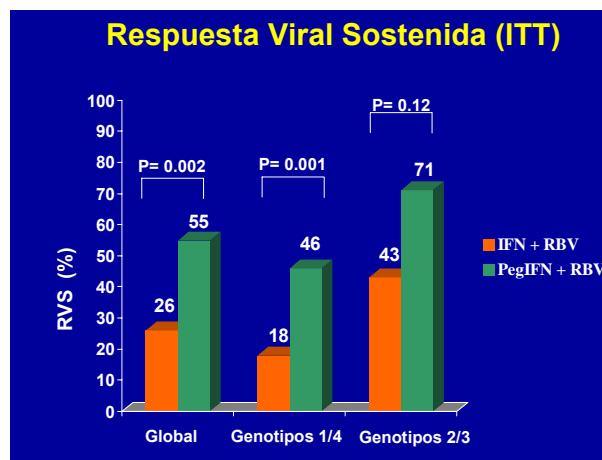
Asumiendo una tasa de respuesta de 50% en el grupo de Pegintron vs 25% de IFN convencional, el tamaño de muestra necesario para detectar esta diferencia con una potencia del 80% y un nivel de significación del 5% bilateral fue de 58 pacientes por rama.

Tras el cribado inicial , se seleccionaron 121 pacientes que, tras la estratificación por genotipo y sexo, se distribuyeron aleatoriamente al grupo IFN o PegIFN , en ambos casos combinado con una dosis fija de 800 mg de RBV.

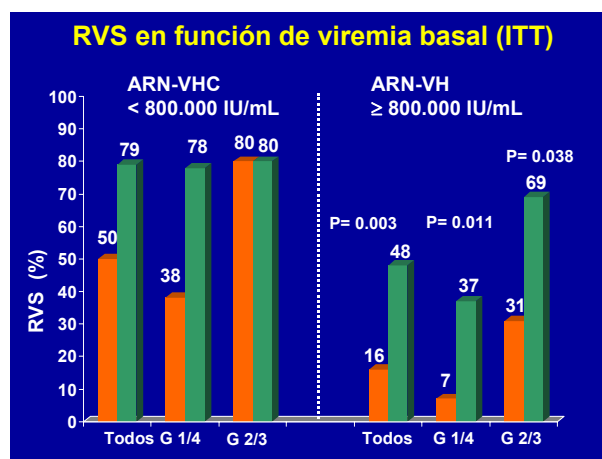
Los pacientes con gen 1 / 4 y ARN VHC indetectable en la semana 24, continuaron el tratamiento hasta completar 48 semanas, mientras los pacientes 1 / 4 con ARN VHC detectable en la semana 24 se consideraron no respondedores y se les suspendió el tratamiento.

Por otro lado, los pacientes con genotipo 2 / 3 fueron tratados durante 24 semanas (según norma establecida en Cataluña por el comité asesor).

Al final del Tratamiento los pacientes fueron seguidos durante un periodo adicional de 24 semanas y se consideró RVS (Respuesta Viral Sostenida) en los casos con carga viral indetectable al final del seguimiento.



La respuesta viral sostenida fue del 55% en los pacientes tratados con peg vs el 26% en el grupo de control y en el análisis por genotipos del 18% en los genotipos 1 / 4 vs 43% en genotipo 3 respectivamente



En el análisis estratificado por genotipo y carga viral basal, limitado por el escaso número de pacientes con carga viral basal baja, se ve el impacto negativo de la carga viral elevada sobre la RVS.

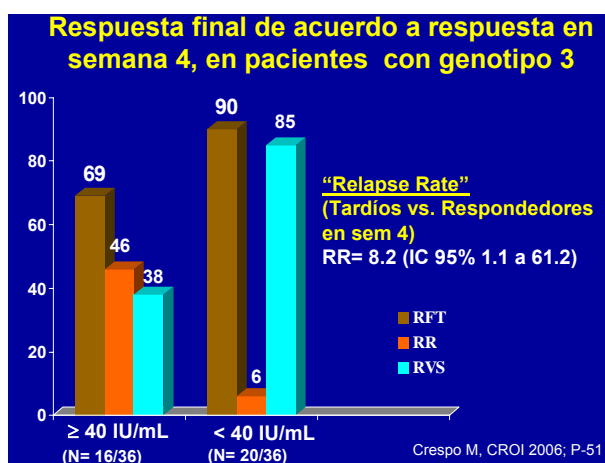
Entre los pacientes con genotipo 1 / 4 tratados con Pegintron, la RVS fue del 78% (similar a los pacientes de genotipo 3) en aquellos que tenían una viremia viral baja, respuesta que contrasta con el 37% obtenido por los pacientes con genotipo 1 / 4 y carga viral basal elevada tratados con Pegintron.

**Valor Predictivo de la Respuesta Viral Temprana en los pacientes coinfectados**

| Mes | $\Delta$ ARN-VHC | Se             | Sp            | VPP           | VPN            |
|-----|------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| 1   | > 1 Log          | 100<br>(49/49) | 31<br>(12/39) | 57<br>(49/86) | 100<br>(12/12) |
| 2   | > 1.9 Log        | 100<br>(49/49) | 36<br>(14/39) | 58<br>(49/84) | 100<br>(14/14) |
| 3   | > 3 Log          | 100<br>(49/49) | 45<br>(22/49) | 64<br>(49/76) | 100<br>(22/22) |

N= 98 pacientes tratados durante al menos 24 semanas

Los datos de este estudio nos pueden ayudar a mejorar la definición de falta de respuesta precoz. Con los valores del descenso de la carga viral observado en las semanas 4, 8 y 12 en un grupo de 98 pacientes que completó al menos 24 semanas de tratamiento y con un análisis de curvas ROC (*receiver-operating characteristic*), obtuvieron unos valores de corte con un valor predictivo negativo de RVS del 100%. Así, todos los los pacientes con RVS presentaron un descenso de la CV superior a 1 log en la semana 4, >1.9 log en la semana 8 y >3 log en la semana 12.

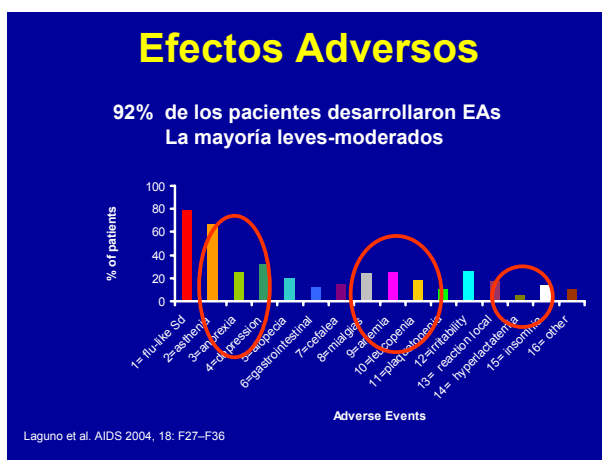


Asimismo analizaron en un grupo de 36 pacientes con genotipo 3 el valor predictor positivo (VPP) de la respuesta viral en la semana 4, comprobando que con independencia del tratamiento recibido (Pegintrón o IFN) los pacientes con carga

viral indetectable en la semana 4 (el 55% de los pacientes analizados) obtuvieron una RVS del 85% y sólo tenían un riesgo de recidiva del 6%.

Por el contrario, los pacientes que negativizaron la CV después de la semana 4 y persistían indetectables al final de las 24 semanas de tratamiento presentaron una recidiva del 46%.

Por tanto parece evidente que la respuesta viral en la semana 4 es de utilidad práctica y puede ayudar a individualizar la duración del tratamiento en pacientes con genotipo 4.



### Manejo de EAs

1. Modificar dosis Peg-Inf y Rbv:
2. Peso, Ef. adversos
3. Evitar: DDI; Precaución: D4T, DDC, AZT
4. Paracetamol y AINES (All)
5. Eritropoyetina (BI)
6. Factor estimulante Granulocitos (CIII)
7. ISRS (Citalopram) (All)
8. Hormona tiroidea (hipotiroid.) (All)
9. Beta-bloqueantes en hipertiroid. (CIII)

## Posibilidades de mejora futuras

### Dudas a resolver

1. Duración del tratamiento:
  - Posibilidad de acortar tratamiento a los respondedores rápidos
  - Posibilidad de extensión del tratamiento en respondedores lentos
2. No respondedores /recidivas del tratamiento
  - Retratamiento erradicativo
  - Tratamiento supresivo o terapia de mantenimiento
3. Pacientes con CD4 < 200 cel/ml

- Colaboración en estudios multicéntricos españoles para valorar la duración óptima del tratamiento.
- Colaboración para un estudio piloto que permita el primer paso para poder iniciar tratamiento VHC, en aquellos pacientes con CD4 <200 cel/ml

### Duración del tratamiento con PegIFN+RBV para los pacientes oinfectados, en estudios publicados

| Study              | Cargnel | Cerrut | Lanano | Perez Olmeda | Morero | Ballesta OS | Voygt | Chung | Torriani |
|--------------------|---------|--------|--------|--------------|--------|-------------|-------|-------|----------|
| Treatment duration |         |        |        |              |        |             |       |       |          |
| G1-4               | 48      | 48     | 48     | 48           | 48     | 48          | 48    | 48    | 48       |
| G2-3 high HCV RNA  | 48      | 48     | 48     | 24           | 48     | 24          | 24    | 48    | 48       |
| G2-3 low HCV RNA   | 48      | 48     | 24     | 24           | 24     | 48          | 24    | 48    | 48       |

ECC Guidelines: Optimal duration 48 weeks independent from HCV genotype (Alberti A. et al. J Hepatol 2005)

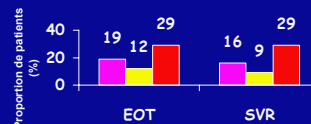


**End of treatment (ETR), sustained viral response (SVR) and relapse rate (RR) according to HCV RNA at 4 weeks.**  
*M Crespo et al. CROI-2006*

| HCV genotype     | Week 4 HCV RNA | N (%)   | P      | ETR (%) | P      | SVR (%) | P      | RR |
|------------------|----------------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|----|
| 1 or 4<br>N = 66 | < 100 IU/mL    | 16 (24) |        | 13 (81) |        | 13 (81) |        | 0  |
|                  | > 100 IU/mL    | 50 (76) | <0.001 | 13 (26) | <0.001 | 8 (16)  | <0.001 | 38 |
| 2 or 3<br>N = 36 | < 100 IU/mL    | 20 (55) |        | 19 (95) |        | 18 (90) |        | 5  |
|                  | > 100 IU/mL    | 16 (44) | 0.48   | 11 (69) | 0.01   | 6 (38)  | <0.001 | 46 |

**Coinfección VHC/VIH  
Retratamiento con Peg-IFN  $\alpha$ -2b + RBV  
de no respondedores /recidivas a IFN+RBV**

- 32 pacientes
  - No repondedores : 24
  - Recidivas : 6



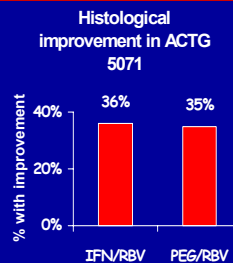
- Ribavirina: 600-1200 mg.d
- PEG-IFN  $\alpha$ -2b: 1-1.5  $\mu$ g/kg/w, 48w

- Discontinuación precoz: 47%

*RP Myers et al. AIDS 2003.*

**PEG IFN  
Histology in NR (ACTG)**

- ACTG 5071 – subjects with virologic failure after 24 wks of HCV therapy underwent a second liver biopsy while on HCV treatment
  - No correlation with viral response



*Chung RT et al. New Engl J Med 2004*

### 3. Endure

El estudio Endure es un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, fase III, dos brazos en estudio en los que se evalúa la eficacia y la seguridad de Peg interferon Alfa-2b en dosis bajas.

Monoterapia de mantenimiento vs estándar de cuidado en pacientes con hepatitis C cirrótica, coinfectados con el VIH.

En el mundo hay 40 millones de personas infectadas por el VIH, 170 millones por el VHC y 10 millones coinfectadas por ambos.

#### ❖ Antecedentes

- Aumento de la proporción de fallecimientos relacionados con el hígado en personas que viven con el VIH.
- El VHC es la principal causa de fallecimiento relacionado con el hígado en personas que viven con el VIH.
- La progresión de hepatitis C a cirrosis es más rápida en las persona que viven con el VIH, tal como refleja el siguiente gráfico.
- Alta prevalencia de enfermedad hepática avanzada en personas que viven con el VIH.

Descompensación más rápida de la cirrosis en pacientes coinfectados con el VHC/VIH. Reduce la supervivencia.

#### ❖ Base racional

- Muchos pacientes coinfectados por el VHC/VIH no muestran una respuesta viral sostenida al tratamiento combinado de PEG – RBV.
- Los genotipos 1 y 4 del VHC son los que peor responden, pero >60% de los pacientes infectados por el VIH están infectados con dichos genotipos.
- En “auténticos” no respondedores, las opciones terapéuticas son limitadas.
- Se detectó una mejora de la fibrosis hepática después de la terapia anti-VHC.
- La terapia de mantenimiento a dosis bajas en mono infectados por el VHC cirróticos, se asoció a un mejor resultado.

#### ❖ Objetivos del estudio

Comparar la seguridad y la eficacia de PEG-IFN  $\alpha$  2-b 0.5  $\mu$ g/kg una vez por semana (QW) en monoterapia, vs estándar de cuidado, hasta 36 meses en personas con hepatitis C cirrótica coinfectadas con el VIH, utilizando el momento de aparición de

cada uno de los 4 eventos clínicos como criterios de valoración (mortalidad, descompensación hepática, transplante de hígado o carcinoma hepatocelular).

❖ **Fundamentos actuales del estudio:**

Mejorar la tasa de supervivencia en las personas coinfectadas por VHC/VIH y reducir episodios de muerte, enfermedad de descompensación hepática, trasplantes de hígado y carcinoma hepatocelular, en personas coinfectadas por VHC/VIH que no respondieron a un tratamiento previo o que no son apropiadas para un tratamiento a dosis completa.

❖ **Objetivo primario:**

Comparar la monoterapia de PEG-IFN  $\alpha$ -2b 0.5 una vez a la semana vs estándar de cuidado en personas con hepatitis C crónica coinfectadas con el VIH, tomando el momento de aparición de cualquiera de los 4 episodios clínicos (mortalidad, descompensación hepática, transplante de hígado o carcinoma hepatocelular) como criterios de valor.

❖ **Objetivos secundarios:**

- Comparar una monoterapia de PEG IFN  $\alpha$ -2b 0.5  $\mu$ g/kg una vez por semana vs estándar de cuidado en la incidencia en el tiempo de aparición de cada uno de los 5 criterios de valoración (mortalidad en su conjunto, mortalidad relacionada con el hígado, descompensación hepática, transplante de hígado o carcinoma hepatocelular)
- Valorar el efecto de la terapia de mantenimiento con PEG-IFN a dosis bajas en la progresión de la infección por VIH-1, determinado por los cambios en los niveles de recuento de células CD4, cambios en los niveles de carga viral del VIH, infecciones relacionadas con el VIH y los cambios en los regímenes antirretrovirales.
- Investigar el perfil de seguridad de la dosis baja de Pegintron en personas coinfectadas por VHC/VIH crónicas.
- Comparar los cambios serológicos de la ALT (transaminasa alanina) y de la carga viral del VHC.
- Comparar los cambios en Fibro Scan de los niveles APRI
- Comparar los cambios en la pendiente de la presión de las venas hepáticas en un subgrupo de personas de los dos grupos de tratamiento.
- Comparar los cambios en los índices histológicos proliferativos y los marcadores fibróticos en un subgrupo de biopsias de hígado emparejadas al comienzo y al final del estudio.

❖ **Población en estudio:**

448 personas adultas coinfectadas con el virus de la hepatitis C crónica y el VIH, con cirrosis compensada, definida ésta por el marcador Child-Pugh 8 o menos. Se espera que cada sede enrolle hasta 8 personas.

Los sujetos a estudio se estratificarán aleatoriamente de acuerdo a:

- Recuento de CD4 (<200 vs.  $\geq$  200).
- Hipertensión (clínicamente definido como existente o no existente)
- Actualmente bajo TARGA (sí o no)

❖ **Criterios de inclusión:**

- Carga viral del VHC detectable en plasma, medida por Taqman (se permiten todos los genotipos del VHC).
  - Personas que previamente no han respondido o tolerado interferón alfa pegilado más ribavirina (no pueden estar bajo tratamiento durante las dos semanas previas a la aleatorización) o individuos que no están dispuestos a cumplir el proceso completo de algunos de los tratamientos combinados.
  - Cirrosis hepática confirmada por resultados histológicos.
  - Enfermedad hepática compensada medida por la clasificación clínica de Child-Pugh con la medida de encefalopatía hepática equivalente a uno y el marcador total menor o igual a 8
  - No evidencia de hepatocarcinoma celular en ecografía abdominal, CT scan (Tomografía Computada), o resonancia magnética y nivel de alfa fetoproteína (AFP) en suero <100 con dos meses de enrolamiento en estudio aleatorizado
- 
- Resultados de varices vía endoscopia en los últimos seis meses o durante el periodo de investigación
  - Evidencia serológica de infección por anticuerpos del VIH o detección de carga viral del mismo.
  - Recuento de células CD4  $\geq$  100/ $\mu$ l, sin tener en cuenta la carga viral
  - Número de plaquetas de al menos 50000  $\text{mm}^3$
  - Recuento de neutrófilos de al menos 750  $\text{mm}^3$
  - Hemoglobina de >9.0 mg%
  - Niveles en suero de las ALT/AST
  - Niveles en suero de hormona estimuladora del tiroides dentro de los límites normales, sin reparar en el tratamiento con tiroxina L.
  - HbA1c<8.5 para demostrar diabetes controlada.
  - Se tiene que presentar una autorización por escrito de un oftalmólogo en el caso de personas con historial de hipertensión o diabetes anterior al comienzo del estudio.
  - Creatinina >50 mL/min
  - Estatus estable de infección por VIH demostrable, en opinión del investigador principal.

- En tratamiento antirretroviral estable durante al menos las 8 semanas anteriores

O bien

- Con intención de posponer el inicio de la TARGA por lo menos 6 semanas
- Aconsejado en el uso apropiado del método anticonceptivo durante este estudio
- Las mujeres en edad de tener hijos deben estar de acuerdo a la hora de usar un método anticonceptivo médicamente aceptable mientras reciban la medicación especificada en el protocolo y un mes después de finalizar la medicación.
- El investigador principal debe confirmar que los hombres y mujeres activamente sexuales están utilizando un método anticonceptivo aceptable durante el periodo de tratamiento y un mes después de haberse completado el mismo. Se recomienda el uso de preservativos a los hombres sujetos al estudio con parejas embarazadas.
- Ausencia de enfermedades clínicamente significativas (aparte del VIH y el VHC) que pudieran interferir en las evaluaciones del estudio.

❖ **Criterios de exclusión:**

- Mujeres embarazadas, con intención de quedarse embarazadas durante el estudio o en los dos meses siguientes a la finalización del estudio. Asimismo los hombres cuyas parejas quieran quedarse embarazadas.
- Personas que utilicen silymarin (cardo amargo que se utiliza para tratar algunos trastornos hepáticos).
- Test positivo en investigación de anti-HAV IgM Ab (anticuerpo IgM de la Hepatitis A) , HbsAG (antígeno de superficie de la hepatitis B), anti-HBC IgM AB o HbeAg (proteína que ancla el DNA viral a la cápside).
- Toda causa de enfermedad hepática que no sea hepatitis C crónica
- Ser hipersensible al interferón o tener sospecha de ello.
- Historia de descompensación hepática u otra evidencia de hemorragia por varices esofágicas, signos de hemorragias presentes, ascitis significativa, encefalopatía hepática, ictericia u otras condiciones coherentes con enfermedad de descompensación de hígado.
- Presentar lesión hepática maligna (hepatocarcinoma celular o metástasis).
- Sospecha de alguna enfermedad maligna activa o historial de enfermedad maligna en los 5 años previos a la inscripción del estudio.
- Enfermedades conocidas de coagulación o hemoglobina, tales como la hemofilia o la talasemia.
- Transplantes de órganos, excepto el de córnea o capilar.
- Toda condición médica preexistente conocida que, en opinión del investigador podría interferir en la participación de los sujetos y la finalización del estudio, como por ejemplo las condiciones psiquiátricas preexistentes tales como las

depresiones de moderadas a severas, o un historial de desórdenes psiquiátricos severos como psicosis, tendencias suicidas o intentos de suicidio.

- Trauma craneoencefálico o desórdenes de ataques activos que requieran medicación.
- Anormalidades en electrocardiograma clínicamente significativas y/o disfunción cardiovascular en los seis meses previos
- Enfermedad pulmonar crónica.
- Diabetes melitus mal controlada
- Enfermedad autoinmune
- Gota
- Infección oportunista activa relacionada con el VIH y malignidad que requiera terapia sistémica.
- Evidencia de conocimiento de retinopatía severa (CMV, retinitis, degeneración macular)
- Sujetos que en opinión del investigador no son fiables para llevar el estudio o para la administración de los fármacos de la terapia. Estos individuos pueden ser usuarios de drogas o alcohol.
- Sujetos que no ha respetado los periodos de suspensión asignados a cada una de las medicaciones prohibidas explicadas en el protocolo.
- Participar en otros estudios clínicos sobre hepatitis C. Aquellos que eligen participar en otro estudio de fármacos para el VIH, pueden hacer éste si el otro protocolo lo permite.
- Si el sujeto forma parte del staff o es un familiar de un miembro del staff implicado directamente en este estudio.
- Cualquier otra condición que en opinión del investigador hiciera inapropiado al sujeto para su reclutamiento.

❖ **Criterios de discontinuación del estudio por parte de los participantes en el estudio.**

Fallos para cumplir con los requerimientos del protocolo, bienestar del paciente determinado por el investigador, retractación del consentimiento del sujeto.

Cuando el sujeto experimenta en cualquiera de los grupos de tratamiento, fallecimiento, trasplante de hígado o hepatocarcinoma celular; asimismo cuando experimenta descompensación hepática no debería abandonar el estudio a no ser que se encuentre uno de los criterios de discontinuación mencionados previamente.

❖ **Tratamientos en estudio**

Hay dos grupos:

- Grupo A: PEG Intron una dosis de 0.5 µg/kg a la semana, con una duración de 24 a 36 meses.
- Grupo B: Terapia estándar de cuidado, con una duración de 24 a 36 meses.

❖ **Dosificación**

Dosis 0.5 µg / kg

| <b><u>Peso</u></b> | <b><u>DOSIS / VIAL<sup>a</sup></u></b> | <b><u>admin..1 vez x semana (MI)</u></b> |
|--------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| 30-35 kgs          | 50                                     | 0.15                                     |
| 36-45 kgs          | 50                                     | 0.20                                     |
| 46-56 kgs          | 50                                     | 0.25                                     |
| 72-57 kgs          | 50                                     | 0.30                                     |
| 88-73 kgs          | 50                                     | 0.40                                     |
| 106-89 kgs         | 50                                     | 0.50                                     |
| >107 kgs           | 50 <sup>b</sup>                        | 0.64                                     |

❖ **Criterios de modificación de dosis**

- Los efectos adversos son tratados reduciendo la dosis administrada a 25 µg/kg; si la reducción de la dosis no fuera suficiente, los efectos adversos se tratarían interrumpiendo el tratamiento y reanudándolo una vez resueltos.
- El tratamiento debería ser interrumpido definitivamente en caso de que se den efectos adversos que pongan en riesgo la vida, haya evidencia de cardiopatía o disfunción cardíaca, problemas de visión debidos a una retinopatía, depresión severa, intentos de suicidio o ideas suicidas, embarazo, o falta de cumplimiento de los requisitos relacionados con los métodos anticonceptivos.

❖ **Las medicaciones prohibidas antes de la aleatorización y durante el ensayo son:**

- Toda medicación conocida que tenga efecto sobre el carcinoma hepatocelular.
- Silimarina.
- Otros fármacos inmunomodulares conocidos.

El periodo de suspensión previo a la aleatorización y durante el ensayo es de dos semanas para los tres supuestos.

Hay que tener precaución con los con los pacientes que tomen NTI para el VIH, especialmente estavudina, lamivudina, zidivudina, y didanosina y que son tratados en este estudio.

Es conocida la posible interacción entre la terapia combinada de PEG-IFN y ribavirina con estos fármacos. Es más probable la interacción entre los fármacos antirretrovirales y la ribavirina.

### ❖ **Definición de episodios clínicos**

El investigador considerará que un sujeto ha experimentado una descompensación hepática si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Ascitis descontrolada,
- Encefalopatía,
- Hemorragia gastroesofágica debida a las varices,
- Síndrome hepato-renal,
- Hidrotorax hepático, o
- Hipertensión portopulmonar.

El investigador considerará que un sujeto ha experimentado un carcinoma hapatocelular si se describe alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Aumento del nivel de la alfa fetoproteína
- La Tomografía Computada o la resonancia magnética del hígado documentan un nódulo sólido que no es un hemangioma
- El mismo escáner muestra lesión hipervascular, incrementando la intensidad de la señal T2 o muestra invasión venosa,
- Los resultados del scan descritos en los dos puntos anteriores asociados a una alfa fetoproteína elevada, o

Biopsia con histopatología confirmando un tipo de célula cancerígena.

El investigador considerará que un sujeto ha experimentado mortalidad relacionada con el hígado si la muerte se debió a:

- Descompensación hepática
- Carcinoma hepatocelular o
- Transplante de hígado.

Un Comité Externo de Adjudicación evaluará episodios clínicos catalogando “episodios” frente a no “episodios”, determinando el momento oportuno de todos los episodios clínicos.

El Comité de adjudicación desconocerá la asignación de tratamiento del sujeto y no participarán investigadores en el estudio.

## ❖ Consideraciones del estudio

Comité de adjudicación

- Descompensación hepática
- ✓ Determinar criterios
- ✓ Análisis provisional y final

Data Safety Monitoring Board

- Efectos adversos
- Tasa de fallo virológico
- Cambios en el co-receptor
- Tasa de discontinuación

Resultados de laboratorio

## □ Turno de preguntas

**FEAT:** Tener un brazo control sin el tratamiento adecuado para personas en situación límite parece poco ético. ¿No sería mejor dos brazos a dos dosis para que se pudieran beneficiar todos los pacientes?

**SP:** Parece que es necesario un brazo control, ya que no se ha demostrado todavía la eficacia de esta estrategia. La decisión no fue fácil.

**FEAT:** Hasta ahora casi siempre se espera a que haya daño hepático para iniciar el tratamiento. Ahora no es necesario. ¿Hay estudios al respecto?

**SP:** Un subgrupo de pacientes que no quieren soportar los efectos secundarios o no lo quieren empezar, entonces se ha pensado esta opción para ellos. Éste porcentaje podría ser más pequeño. De todos modos en este estudio sólo se contempla la posibilidad de incluir pacientes con un grado 4 de fibrosis (cirrosis). Otro aspecto distinto es la consideración del inicio del tratamiento erradicador a dosis plenas (en terapia combinada) en función del grado de fibrosis y otros factores predictivos en base a la tolerancia del tratamiento y las posibilidades de alcanzar una respuesta

En un ensayo clínico se toman centros punteros.

**FEAT:** ¿Tenéis la versión en español del consentimiento informado?. ¿Podéis compartirla?

**SP:** Todavía no.

**FEAT:** ¿Están excluidos los cánceres por VPH?

**SP:** De entrada no. Ante la duda, no se excluirá ningún paciente (a priori) sin previa consulta con el Médico Responsable del Proyecto de Schering-Plough. En algunos casos podría considerarse puntualmente una desviación de protocolo en función de cada situación.

**FEAT:** Si no me equivoco uno de los motivos de exclusión eran las varices esofágicas...

**SP:** Si no son sangrantes pueden ser incluidos. Ante la duda, no se excluirá ningún paciente (a priori) sin previa consulta con el Médico Responsable del Proyecto de Schering-Plough. En algunos casos podría considerarse puntualmente una desviación de protocolo en función de cada situación.

**FEAT:** ¿Quién toma la decisión final respecto a los usuarios de drogas y/o alcohol?

**SP:** El médico.

**SP:** Distintos tipos de tratamiento y tiempos. Un mínimo de 24 semanas y un máximo de 36.

**FEAT:** ¿Cuántos centros participan en España?

**SP:** En España once y quizá uno más. En total participan cien centros, ochenta en Europa y veinte en Estados Unidos.

**FEAT:** ¿Cómo se distribuyen estos centros?

**SP:** Por toda España. Algo determinante para elegir pacientes o centros es que dispusieran de dos biopsias.

**FEAT:** ¿Se está inscribiendo (presentando a CEs y AEM)?

**SP:** No. No tenemos ni el protocolo final.

**FEAT:** Nos gustaría saber si algún comité de ética os da problemas.

**SP:** En este estudio no esperamos que presenten problemas. Si fuera así, os diríamos algo. Algunos centros que no biopsian ya de entrada han dicho que no.

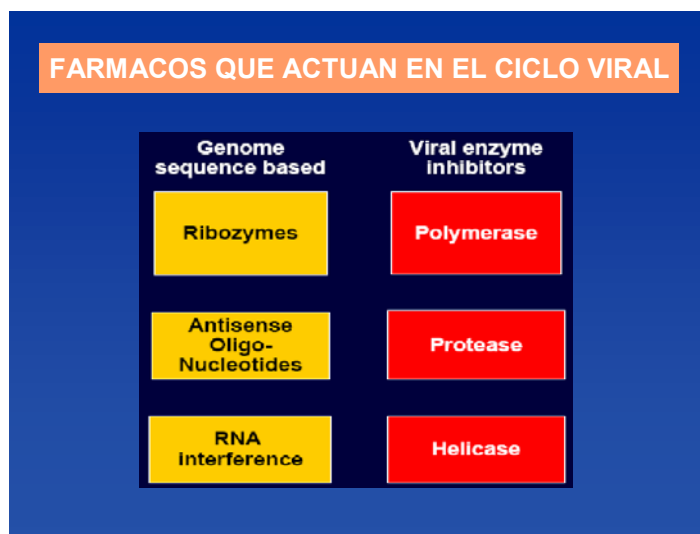
#### 4. SCH503034

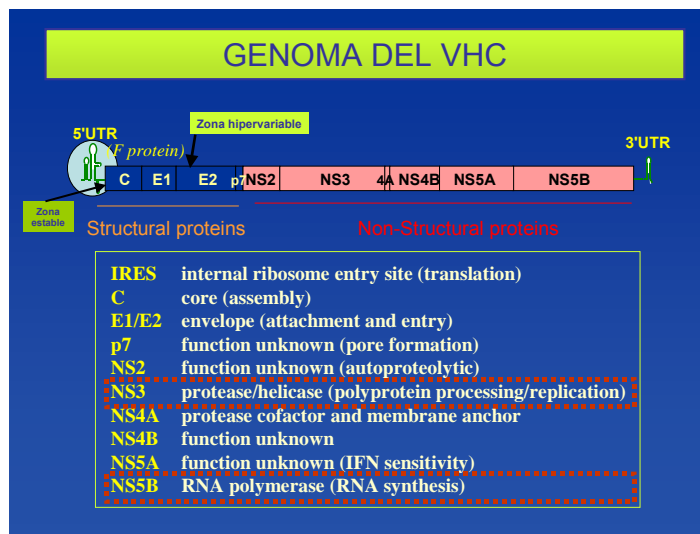
**SCH 503034**

M<sup>a</sup> Elena Moreno  
Médico  
Especialista de Producto Senior

Departamento Médico  
Schering-Plough España

Madrid, 27 de junio de 2006





Para entender a que nivel actúan los nuevos antivirales es importante repasar la genética y el ciclo vital del VHC

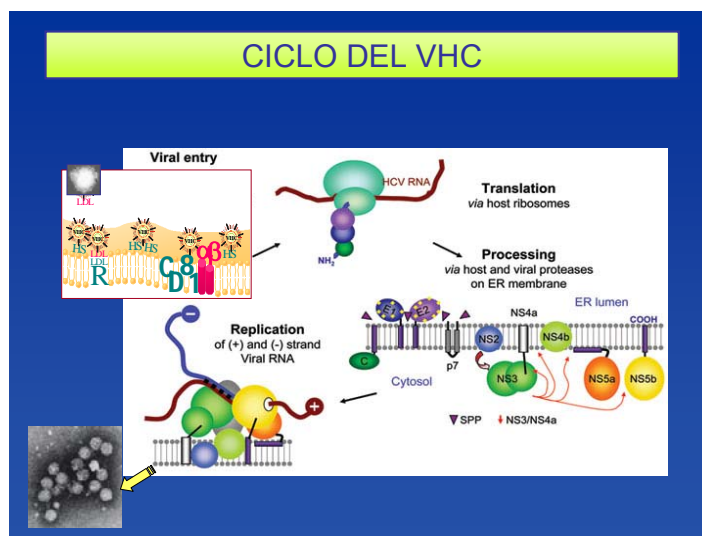
El genoma del VHC es una cadena sencilla de RNA de polaridad positiva, de aproximadamente 10 Kb de longitud,

El genoma está constituido por una cadena única de RNA de polaridad positiva, de algo menos de 10.000 bases, con una única estructura de lectura (ORF, *open reading frame*) que expresa una proteína de 3.011 aminoácidos aproximadamente. El RNA funciona como mensajero y su traducción conduce a un precursor poliproteico a partir del cual se producen las distintas proteínas funcionales, estructurales y no estructurales, por la acción de proteasas celulares y de codificación vírica. Los genes estructurales (*core*, C; envoltura, E1 y E2), están localizados en la zona próxima al extremo 5' del genoma, mientras que los genes no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) son adyacentes a 3'. Los extremos 5' y 3' son secuencias no codificadoras (UTR, *untranslated region*) que flanquean la ORF.

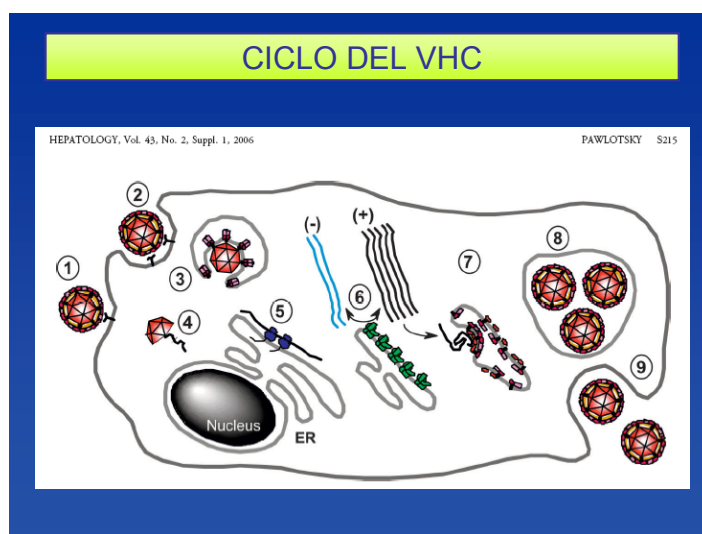
A las distintas proteínas codificadas del VHC se les adjudican distintas funciones. El gen C codifica una proteína de la nucleocápside; los genes E1 y E2 codifican las proteínas de la envoltura del virión, conteniendo numerosas zonas de glucosilación. La proteína de E2 se desdobra en dos proteínas, la E2 y la P7. Se supone que ésta última tiene un papel importante en la maduración de la glucoproteína y en el acoplamiento del virus. Los genes NS2 y NS3 son componentes de la proteasa NS2-3, siendo la NS3 también componente de la proteasa-serina, NTPasa y helicasa. La proteína codificada por NS4A actúa como cofactor de la proteína-serina de NS3, siendo la función de la p27 derivada del gen NS4B desconocida. Del gen NS5A no se conoce muy bien su función, aunque parece estar involucrado en la resistencia al interferón, y la proteína NS5B tiene actividad de polimerasa de RNA dependiente de RNA.

En la región codificadora, los genes de envoltura E1 y E2, sobre todo la secuencia de este último, conocida como zona hipervariable HVR1, muestran la mayor variación genética, mientras que el gen de la proteína *core* es la más altamente conservada. La 5'-UTR y porciones de 3'-UTR también están conservadas. La región HVR1 es, probablemente, el mayor epítipo de neutralización del VHC y las mutaciones que se acumulan en ésta región permiten al virus evitar la neutralización contribuyendo al establecimiento de infecciones persistentes, y en la respuesta deficiente al tratamiento con interferón.

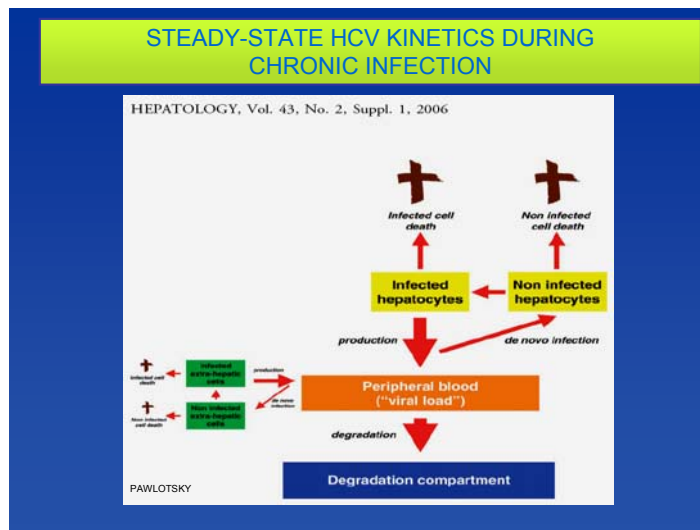
se ha calculado en aproximadamente  $1,44-1,92 \times 10^{-3}$  cambios de nucleótido por posición genómica y año. Esta tasa no es uniforme a lo largo del genoma, siendo menor en 5'UTR y C, mayor en E1 y E2 y máxima en la región hipervariable.



Al no integrarse hablar de curación no es utópico.

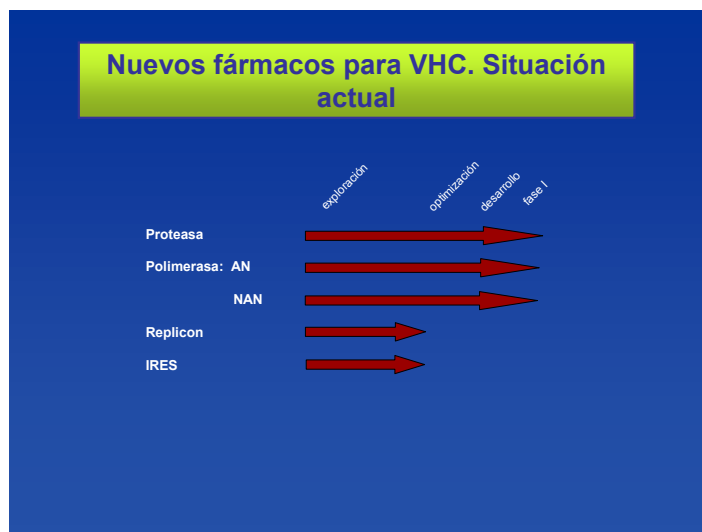
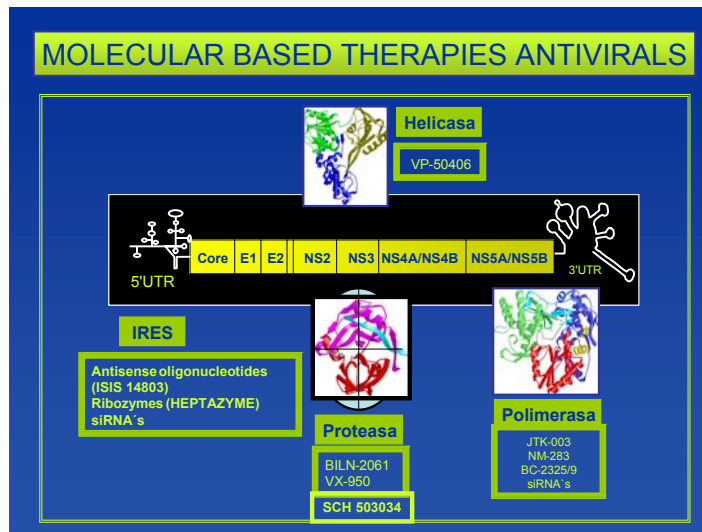


**El ciclo vital del VHC.** Virtualmente todos los pasos del ciclo vital del VHC pueden ser objetivos de inhibidores específicos (los cuales se indican entre paréntesis si ya existe algún compuesto en fase de desarrollo clínico o preclínico): (1) unión del virus al receptor celular (pequeñas moléculas inhibitoras de la fusión celular, anticuerpos monoclonales, inmunoglobulinas anti-VCH hiperinmunes); (2) endocitosis no mediada por receptores; (3) fusión en la membrana y liberación de la nucleocápside; (4) nucleocápside descubierta; (5) traslación y procesamiento de las poliproteínas (inhibidores del IRES, inhibidores del NS3 de la serina proteasa, inhibidores de la autoproteasa metalodependiente); (6) replicación del ARN del VHC (inhibidores de la NS5B RNA-dependiente RNA polimerasa, inhibidores del NS5A, inhibidores de la formación del complejo de replicación del ARN); (7) formación del virión y desarrollo en las vesículas intracelulares; (8) transporte y maduración del virión ; (9) liberación de viriones. Retículo endoplasmático; ( ) ARN de polaridad positiva; ( ) ARN de polaridad negativa.



La porción 5'-UTR, también conocida como 5'-NCR (*non-coding region*) se inicia con una región de unas 341 bases que precede el codón de arranque de la poliproteína. Esta secuencia, muy bien conservada, con analogías de superiores al 98% entre todas las cepas hasta ahora secuenciadas, probablemente contiene importantes lugares para la traducción, replicación y ensamblaje del genoma. Su principal función es permitir la unión del ribosoma de la célula huésped al RNA vírico en la estructura conocida como **IRES** (*internal ribosome entry site*). La región codificadora del VHC termina en un único codón final seguido por la región no codificadora 3'-URT, de 27-51 bases.

Aquí se resumen los puntos en los cuales es posible actuar con fármacos.



La posibilidad de curación probablemente se apoyará en la combinación de fármacos que evite la emergencia de variantes resistentes.

## VENTAJAS DE LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA

- a) IPs constituyen una estrategia antiviral bien conocida en infec. VIH
- b) El lugar activo de la enzima es una zona altamente conservada
- c) Los IPS tienen un doble impacto:
  - Impiden el procesamiento de la poliproteína
  - Restauran el sistema inmune (la proteasa del VHC interfiere con el mensajero del INF endógeno)

1. Inhiben específicamente la proteasa del VHC de naturaleza sérica.
2. Biodisponibilidad oral
3. Adecuado perfil toxicológico en los datos preclínicos
4. Disponibilidad de datos correspondientes a estudios en fase I para el genotipo 1.

## SCH 503034

**SCH 503034, A MECHANISM-BASED INHIBITOR OF HEPATITIS C VIRUS (HCV) NS3 PROTEASE SUPPRESSES POLYPROTEIN MATURATION AND ENHANCES THE ANTIVIRAL ACTIVITY OF INTERFERON- $\alpha$ -2b (IFN)** Malcom et al. AASLD 2005

**MODELING OF HEPATITIS C VIRAL DYNAMICS DURING COMBINATION THERAPY WITH PEGINTERFERON  $\alpha$ -2b (PEG-INTRON AND THE NS3 PROTEASE INHIBITOR SCH 503034** Malcom et al. AASLD 2005

**SINGLE DOSE PHARMACOKINETICS OF A NOVEL HEPATITIS C PROTEASE INHIBITOR, SCH 503034, IN AN ORAL CAPSULE FORMULATION** Zhang et al. AASLD 2005

**ANTIVIRAL ACTIVITY OF SCH 503034, A HCV PROTEASE INHIBITOR, ADMINISTERED AS MONOTHERAPY IN HEPATITIS C GENOTYPE-1 PATIENTS REFRACTORY TO PEG-IFN- $\alpha$**  Zeuzem et al. AASLD 2005

**COMBINATION THERAPY WITH THE HCV PROTEASE INHIBITOR, SCH 503034, PLUS PEGINTRON IN HEPATITIS C GENOTYPE-1 PEGINTRON NONRESPONDERS: PHASE IB RESULTS** Zeuzem et al. AASLD 2005

Estas son las 5 comunicaciones del inhibidor de Schering-Plough:

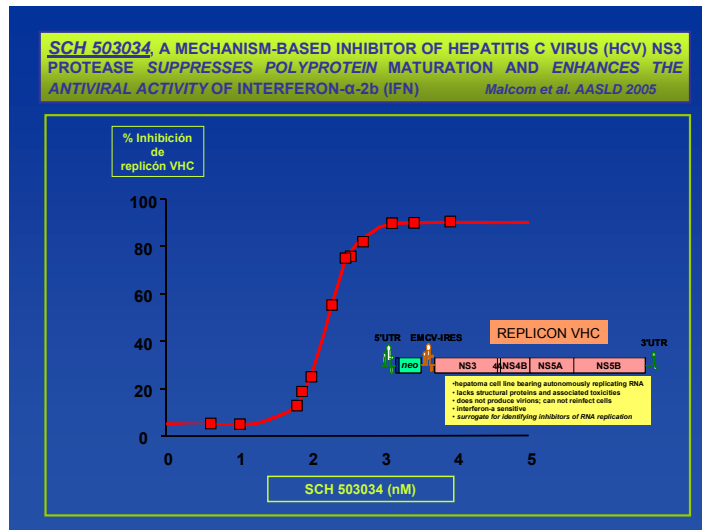
Dos básicas:

- Suprime la maduración de poliproteínas del VHC y refuerza la actividad antiviral del IFN en un experimento con replicón del VHC.
- Explica la dinámica viral de la terapia combinada inh + IFN según un modelo de cinética viral.

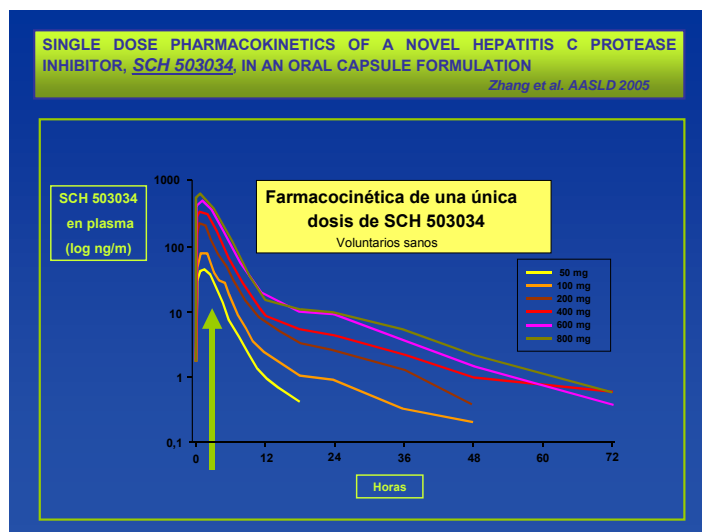
Tres clínicos:

- Farmacocinética en sanos con dosis única.

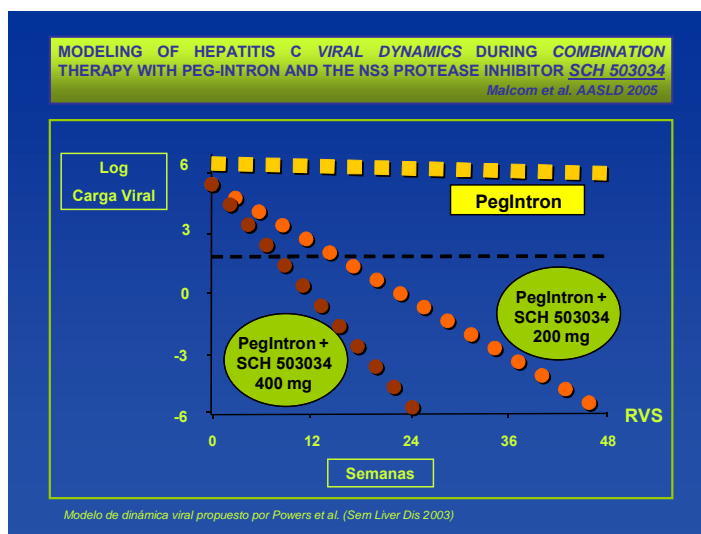
- Actividad antiviral en monoterapia en genotipo 1 no respondedores a IFN
- idem en terapia combinada.



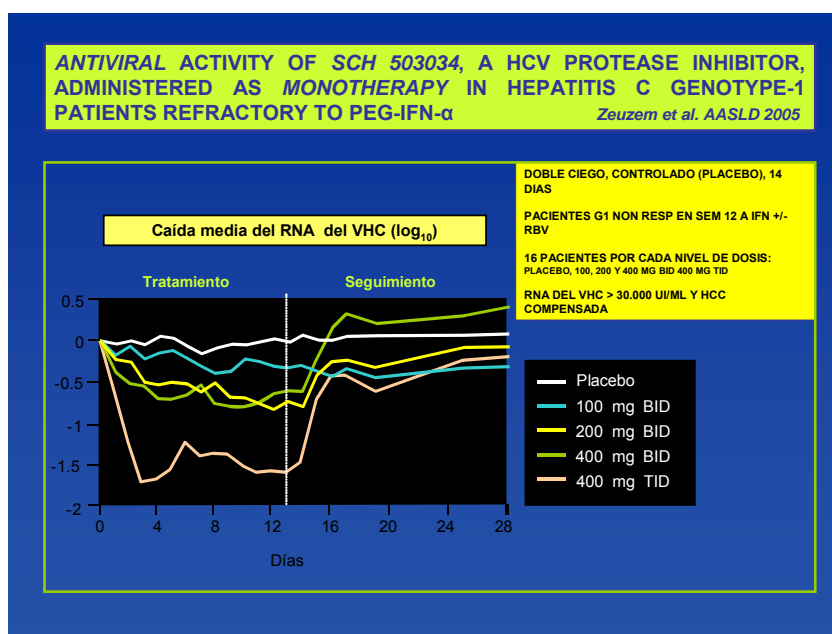
El replicón del VHC es un modelo aceptado de experimentación. Existe correlación con efecto meseta entre concentración de fármaco e inhibición de la replicación



El pico sérico depende directamente de la dosis administrada (Biodisponibilidad dosis dependiente)



Siguiendo un modelo teórico, se espera observar el efecto aditivo logrando hacer indetectable la carga viral, más evidente a mayor dosis del fármaco.



Stefan Zeuzem ofreció datos del primer estudio de SCH 503034 en pacientes, doble ciego, control con placebo, estudio de dosis a día 14. La población que se estudió fue no respondedores a PEGIFN con ribavirina, los cuales habían tenido un descenso de <2 log después de 2 semanas o más de terapia con peginterferón. El RNA VHC basal era de 30,000 IU/mL o más. Los pacientes tenían enfermedad hepática compensada. 10-12 pacientes recibieron el fármaco en estudio en cada nivel de dosis y 4 recibieron placebo. Las dosis de fármaco fueron 100, 200, y 400 mg dos veces al día, y 400 mg tres veces al día.

### Sumario de Zeuzem:

Las cápsulas Orales fueron rápidamente absorbidas con incrementos en el Cmax y AUC, dependiendo la dosis. La reducción de la carga viral con la dosis más alta en estudio, 400 mg 3 veces al día, fue de 1.6 log en el día 14. La exposición y la actividad antiviral tenía relación con la dosis. La tolerabilidad era similar para placebo. No se informó de resistencias fenotípicas. Hay un estudio más amplio en curso explorando la utilidad del fármaco.

### Características basales de los participantes

Mayoritariamente hombres y algunas mujeres en estudio. La media de edad era 40-53 años. La carga viral VHC era de 6.25 log IU/mL. La media de ALT era de 82-112.

### Farmacocinética

En este estudio fueron utilizadas cápsulas de 100 mg. Los autores del estudio informaron que le fármaco fue rápidamente absorbido (Tmax al cabo de 1-2 horas). Había un incremento del Cmax y AUC relacionado con la dosis. Había un aclaramiento bifásico (vida media del tratamiento de 7-15 horas. IC90: 400 nM en el ensayo del replicon).

### Media de descenso de la carga viral

Al día 2 se consiguió la media máxima de descenso de carga viral del VHC con la dosis más alta, que fue aproximadamente de 1.8 log, pero la media pareció ser de aproximadamente 1.6 log en el día 14. La media de descenso de CV VHC en los grupos de dosis 200 y 400 mg fue aproximadamente de 0.80 log en el día 14.

**ANTIVIRAL ACTIVITY OF SCH 503034, A HCV PROTEASE INHIBITOR, ADMINISTERED AS MONOTHERAPY IN HEPATITIS C GENOTYPE-1 PATIENTS REFRACTORY TO PEG-IFN- $\alpha$**   
Zeuzem et al. AASLD 2005

Pacientes Genotipo 1 No respondedores a 12 semanas de Peginteron® + Rebetol®

| Tratamiento | n  | Reducción máxima del RNA del VHC (Log <sub>10</sub> ) |      |      |
|-------------|----|-------------------------------------------------------|------|------|
|             |    | = 1                                                   | >1-2 | >2-3 |
| Placebo     | 16 | 10                                                    | 6    | 0    |
| 100 mg BID  | 12 | 8                                                     | 3    | 1    |
| 200 mg BID  | 12 | 6                                                     | 4    | 2    |
| 400 mg BID  | 11 | 2                                                     | 7    | 2    |
| 400 mg TID  | 10 | 0                                                     | 4    | 6    |

Los descensos en la carga viral del VHC parecen estar asociados a concentraciones del fármaco en suero.

Las reducciones de ALT desde la línea basal era de -55 c en la dosis más alta, 400 mg dos veces al día, pero menor con las otras dosis.

Existe correlación entre exposición a fármaco y efecto antiviral (en términos de descenso de carga viral). Fue máximo para la dosis más alta (400 mg/8 hras)

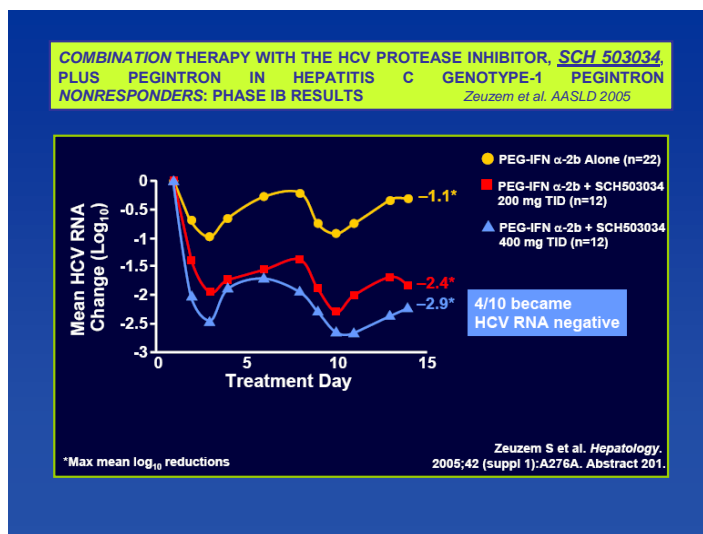
**ANTIVIRAL ACTIVITY OF SCH 503034, A HCV PROTEASE INHIBITOR, ADMINISTERED AS MONOTHERAPY IN HEPATITIS C GENOTYPE-1 PATIENTS REFRACTORY TO PEG-IFN- $\alpha$**   
*Zeuzem et al. AASLD 2005*

**Secuenciación de la proteasa del VHC**

- 42 / 43 pacientes **no mostraron** aparición de variantes **resistentes**.
- Fue identificada en un paciente una única variante, **V170A**, que fue causa de resistencia **in vitro**.
- Dicha variante **dejó de detectarse** durante el seguimiento post-tratamiento

**Seguridad**

- Buena tolerancia** en todas las dosis
- No aumento** de los efectos adversos en función de la **dosis**
- Efecto adverso más común: **Cefalea**
- EAs leves o moderados **no distintos al placebo**
- Resultados de las determinaciones analíticas no distintas al placebo
- No incremento de bilirrubina, creatinina, tiempo de protrombina
- No alteraciones significativas del ECG**



En este estudio multicéntrico, abierto, adultos con VHC-1 y fracaso previo con PEG-Intron  $\pm$  Ribavirina (reducción de la CV del VHC <2 log después de 12 semanas) recibieron en orden aleatorio:

A) Cápsulas orales de SCH503034 (200 mg or 400 mg) como monoterapia durante 7 días,

B) PEG-Intron 1.5 ug/kg/una vez por semana como monoterapia durante 14 días y

C) A + B durante 14 días, en una 3ª vía de diseño de fusión con una suspensión de 3 semanas entre tratamientos.

La carga viral basal del VHC era de 6.3 logs. El promedio de las Alt era de 80-82.

Los pacientes del estudio recibieron las tres combinaciones en diversos órdenes

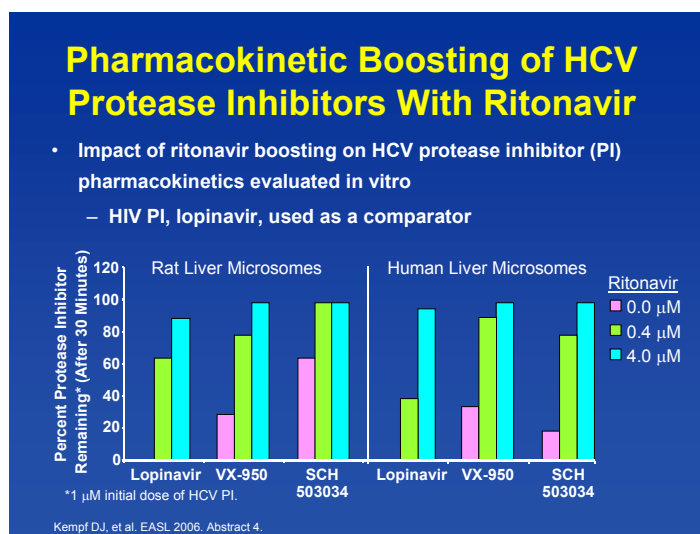
La carga viral del VHC era determinada diariamente por qRT-PCR (Taq-Man/LOQ 29 IU/ml).

Como se puede ver en el gráfico anterior, la carga viral se redujo 2.2 log tras 14 días de dosificación de la combinación.

La carga viral del VHC se redujo sustancialmente con SCH 503034 + PEG-Intron. 4 de los 10 pacientes del grupo de combinación con 400 mg consiguieron una carga viral del VHC indetectable (<29 cop/ml) durante el tratamiento frente a 0 de 22 pacientes recibiendo solamente PEG-Intron. El promedio máximo de reducciones de log<sub>10</sub> fue de 2.4 (rango, 1-4.5) y 2.9 (rango, 2.3-4.1) para 200 mg y 400 mg SCH 503034 + PEG-Intron, respectivamente, Vs 1.1 con solamente PEGIntron. La monoterapia de SCH 503034 durante 7 días redujo la carga viral del VHC 0.4-1.77 log<sub>10</sub>, con 200 mg TID y 0.5-2.5 log<sub>10</sub>, con 400 mg TID.

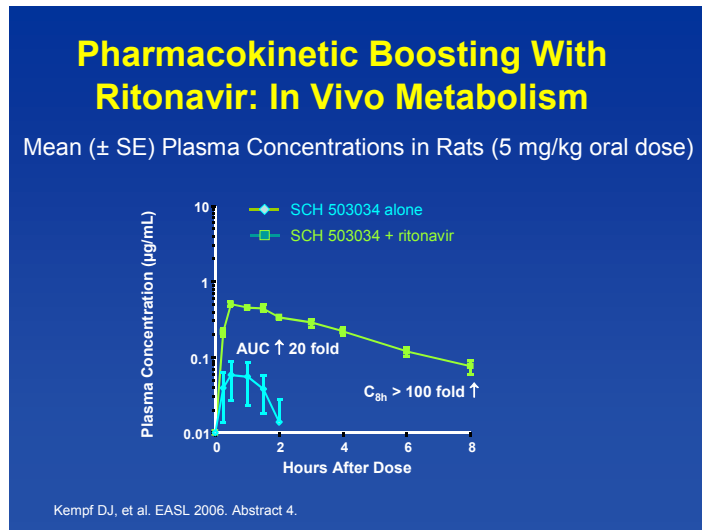
El perfil de los efectos secundarios para el tratamiento combinado fue similar para PEG-Intron sólo, excepto por un ligero incremento en la incidencia del dolor de cabeza.

SCH 503034 PEG-Intron demostró una potente actividad viral en los VCH-1 no respondedores al PEG-Intron y así puede representar una nueva opción terapéutica para esta población de pacientes. Esto está siendo evaluado más a fondo en estudios de fase II valorando 24 y 48 semanas de tratamiento con combinación.



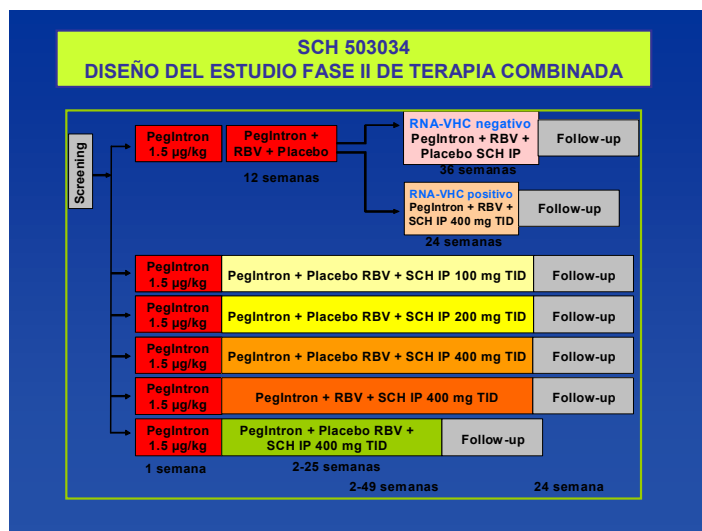
En la diapositiva anterior el gráfico refleja la farmacocinética del inhibidor de la proteasa del VHC potenciado con ritonavir, en un estudio in vitro.

El inhibidor de la proteasa del VIH con el que se compara es Lopinavir.



Este gráfico refleja la farmacocinética del inhibidor de la proteasa del VHC potenciado con ritonavir, en un estudio in vivo.

En este caso se comparan dos brazos; en el primero se administra SCH503034 Y en el segundo se administra SCH503034 más RBV





**FEAT:** ¿Cuándo en coinfectados?

**SP:** El año que viene. No tenemos más información.

**FEAT:** Es un fármaco que se va a dar en combinación con el estándar actual menos para los no respondedores, con lo cual los efectos secundarios continuarán ahí.

## **Cuestiones pendientes de seguimiento por parte de la compañía**

- Dosificación 20mg / 30mg
- ¿Por qué han fracasado las dosis planificadas de vicriviroc?
- Porcentaje de pacientes con efectos secundarios graves. Especialmente en pacientes naive.
- Falsos positivos en la prueba del tropismo.
- Eficacia de la prueba de tropismo.
- Las convulsiones descartan a la población que las padece. Indagar más sobre este tema y abordar posibles soluciones.
- Efectos secundarios de Grado 1 y 2.
- ¿Por qué no ha funcionado en naive?
- De qué manera se puede favorecer la inclusión de mujeres, personas mayores.
- Que la adquisición de acciones de la empresa que hace la prueba de tropismo por parte de Pfizer no dificulte la realización de la prueba al resto de inhibidores del CCR5.
- Vicriviroc incluirá a pacientes coinfectados
- Evitar o reducir los efectos secundarios del tratamiento del VHC.
- Mayores esfuerzos a la hora de apoyar a los pacientes coinfectados.
  
- En el ENDURE quizá sería mejor dos brazos con dos dosis en lugar de un brazo con placebo.
- Consentimiento informado y protocolo.
- Información de los centros que participan en el ENDURE.
- Fecha de inicio.

## **Actualización de datos:**

A primeros de noviembre de 2006, la compañía Schering-Plough envió un comunicado a la comunidad anunciando la interrupción del estudio ENDURE.

Los investigadores responsables del estudio llegaron al convencimiento que era imposible llegar a la cifra establecida de participantes en el mismo – 448 – debido a la falta de interés de los pacientes y a las reticencias de los médicos.

En el comunicado, la compañía reconoce que la exigencia de biopsia ha sido una barrera en los países donde esta práctica ya no es habitual.

Asimismo, el plazo de duración tan largo del protocolo del estudio, provocó el desaliento entre los pacientes y los médicos, a la vez que albergaba la esperanza de poder contar durante ese periodo con otros fármacos experimentales para el tratamiento de la hepatitis C, – como los nuevos inhibidores de la proteasa y de la polimerasa –, que pudieran estar disponibles aunque fuese en fase de acceso expandido,

Fuente: “La Noticia del Día” 06/11/2006 - <http://www.gtt-vih.org>