



**Actas de la reunión con
Boehringer Ingelheim – Tipranavir**

Madrid, 21 de noviembre de 2003

Informe final no confidencial elaborado por Marion Zibelli

Presentación de Boehringer Ingelheim:

Dr. Jorge S. Villacián
Jefe área terapéutica virológica (manejo de tipranavir y nevirapina)

Susanne Sunderhoff
Responsable Europea de Relaciones con la Comunidad

Miembros de FEAT:

Esther Inés
Juanse Hernández
Juan Carlos Pueyo
Kike Rodríguez
Marion Zibelli
Udiarraga García
William Mejías
Xavi Franquet
Joan Tallada

Invitado EATG:

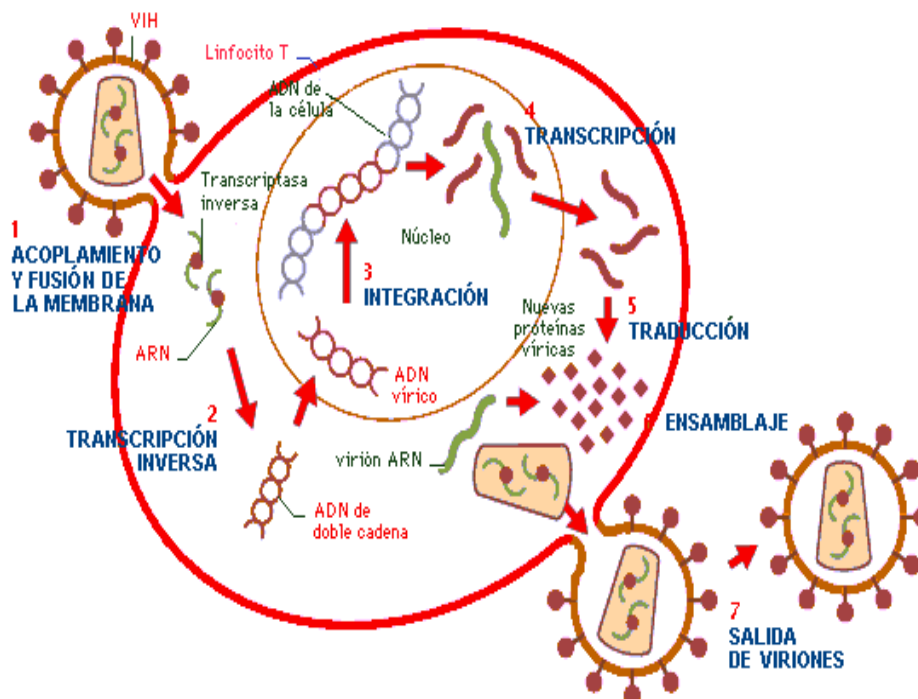
Mauro Guarinieri

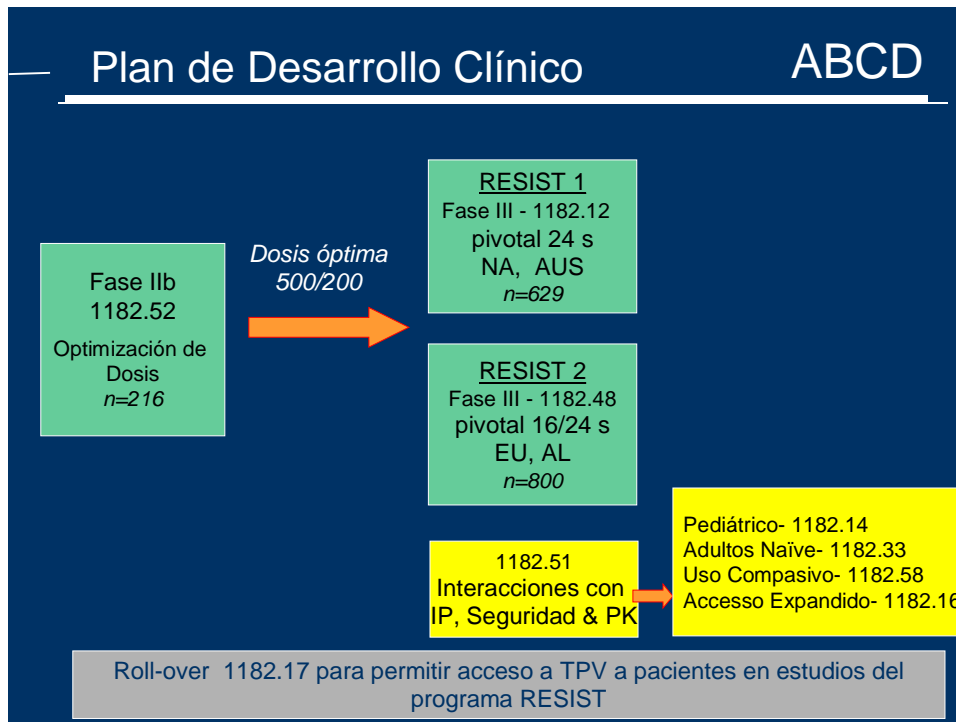
Tipranavir

Dr. Jorge S. Villacián
Jefe Area Terapéutica Virología
Boehringer Ingelheim, España

- Introducción
- Plan de Desarrollo Clínico
- Dosificación
- Eficacia
- Seguridad
- Programa de Uso Compasivo
- Programa de Acceso Expandido

- Tipranavir es un inhibidor de proteasa no-peptídico (el primero en ser desarrollado)
- Actividad in-vitro contra VIH-1 y VIH-2
- Activo contra cepas de VIH-1 resistentes a otros inhibidores de proteasa (tanto in-vitro como en pacientes)
- Niveles plasmáticos necesarios para inhibir VIH = 0.5 – 1.0 μM
- Necesita ritonavir para ser potenciado
- Presenta sinergia in-vitro con análogos de nucleósido, no-nucleósidos y otros inhibidores de proteasa





Boehringer Ingelheim:

En el programa de ensayos clínicos de Fase III de Resist 2 participaron 66 personas de España.

Se espera que el estudio **1182.33** en adultos naive se iniciará en marzo de 2004. Comparará Tipranavir/ritonavir a dosis 500/100 y 500/200 con Kaletra. Todos los pacientes recibirán 3tc y Tenofovir como terapia base.

El estudio pediátrico 1182,14, se espera su inicio para diciembre de 2003. Las plazas totales en todo el mundo son de 200 y para España un total de 12 niños. Los centros hospitalarios que participan son el Sant Joan de Deu de Barcelona y el 12 de Octubre de Madrid.

La presentación de las formulas son en cápsulas blandas y en solución pediátrica y la dosificación será según el peso.

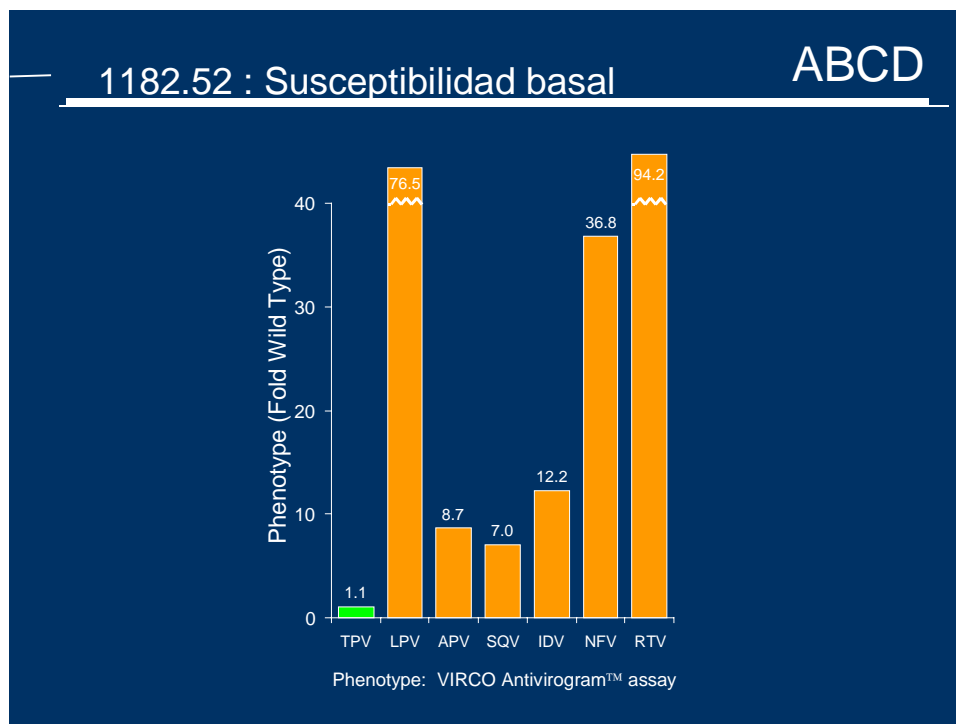
Y finalmente, el estudio Roll Over 1182.17 sobre seguridad y eficacia a largo plazo. Con una dosificación de dos veces al día, sin restricciones alimentarias y requiere refrigeración (2º a 8º C). Para almacenamiento es preferible la refrigeración. Sin embargo una vez abierto el envase, la estabilidad del fármaco es de al menos 60 días en temperaturas menores a 25 grados C

Estudio de Optimización de Dosis 1182.52 ABCD

- Objetivo principal: definir la “máxima dosis tolerable”
- Objetivos primarios:
 - Reducción en carga viral (eficacia) a los 14 días
 - Incidencia de efectos adversos (seguridad) a los 28 días
- Población:
 - Pacientes adultos con previa experiencia en tratamiento antiretroviral (2 o más IP's).
 - Más de una mutación a IP's pero no más de una mutación en posiciones 82, 84 o 90
- Duración: hasta 32 semanas (después pasan al estudio 1182.17)

Presentación de los resultados del estudio 1182.52 sobre la dosis, con 216 pacientes. El estudio ha terminado.

Más estudios están previstos con grupos específicos (por ejemplo, la población pediátrica).



Diapo resistencias:

Posiciones 33, 82, 84 o 90: Mutaciones clave que confieren resistencias a la mayoría de los IP.

P: ¿Se tratan de resultados medios?

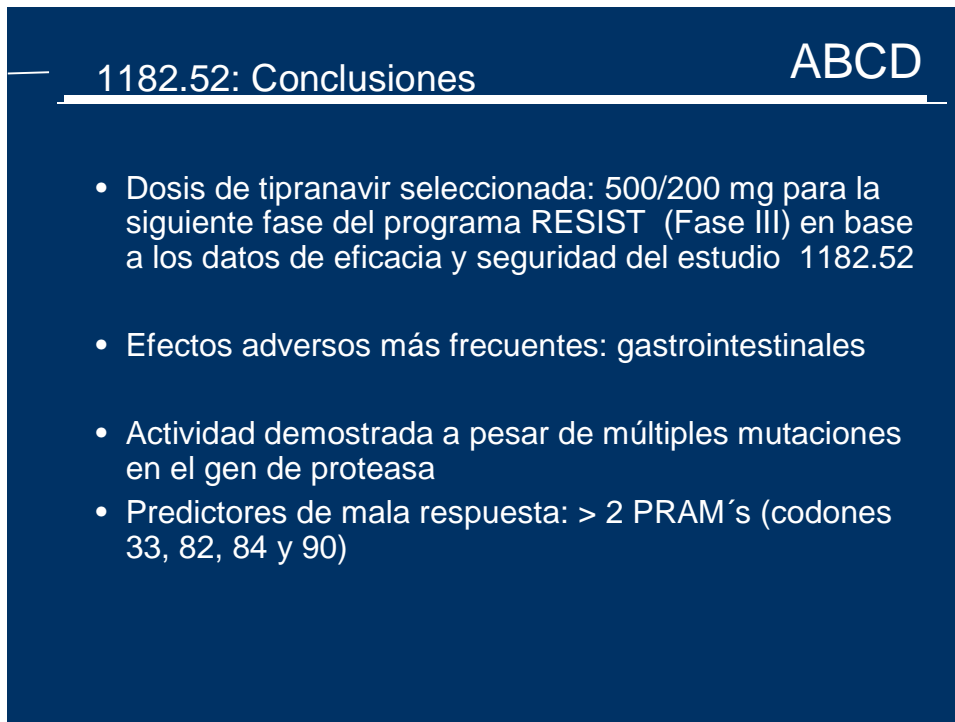
R: Sí

P: ¿Cómo explicas los niveles altos de resistencia a RTV? ¿Se debe al hecho de que se trata de dosis baja?

R: Sí la resistencia a RTV alta se debe a pequeña dosis dada.

P: Se prevé elaborar un diagrama con la evolución para cada dosis.

R: Sí, más adelante



1182.52: Conclusiones ABCD

- Dosis de tipranavir seleccionada: 500/200 mg para la siguiente fase del programa RESIST (Fase III) en base a los datos de eficacia y seguridad del estudio 1182.52
- Efectos adversos más frecuentes: gastrointestinales
- Actividad demostrada a pesar de múltiples mutaciones en el gen de proteasa
- Predictores de mala respuesta: > 2 PRAM's (codones 33, 82, 84 y 90)

Estudios de Fase III se van a llevar a cabo para la aprobación del fármaco.

- Estudios Resist 1 (1182.12) y Resist 2 (1182.48)
Objetivo
Determinar la seguridad y eficacia de TPV/RTV vs IP comparador (potenciado con RTV) en pacientes altamente pre-tratados
Objetivos primarios:
Proporción de pacientes con una reducción en carga viral de $\geq 1 \log_{10}$ a las 48 semanas de tratamiento y tiempo hasta fallo a tratamiento (semana 48)
Un análisis interino será realizado a las 24 semanas para evaluar la proporción de pacientes con reducción de $\geq 1 \log_{10}$ en carga viral a las 24 semanas.

- 2 ramas de tratamiento:
Tipranavir/Ritonavir 500/200 2 veces/día
vs
IP comparador/Ritonavir (escogido por investigador teniendo en cuenta estudios de genotipo/fenotipo)
- Resist 1: 629 pacientes
- Resist 2: 800 pacientes
- Los estudios Resist 1 y 2 se encuentran actualmente completos (fecha de cierre de inclusión: Septiembre 30 2003)
- En España hay 66 pacientes actualmente randomizados en el estudio Resist 2

Ensayos RESIST 1 y 2:

IP comparador/r . Si hay dudas se puede recurrir a un panel de expertos sobre resistencias para pedir su opinión.

P: ¿Tienes datos de división por sexo de estos pacientes? ¿No recuerdas las proporciones?

R: Ahora mismo no, tendría que mirarlo para ti.

P: ¿Qué era el límite de edad?

R: 18 como mínimo, no límite más arriba. El análisis está en proceso y los resultados disponibles se presentaran el año que viene.

Estudio en pacientes naïve ABCD

- 1182.33
- Inicio esperado: Marzo 2004
- Pacientes adultos naïve a antiretrovirales
- Ramas de tratamiento:
Tenofovir + 3TC
más
TPV/RTV 500/200
vs
TPV/RTV 500/100
vs
LPV/RTV

En este ensayo, las dosis eran diferentes porque en pacientes pretratados las concentraciones tienen que ser más altas. En el caso de los pacientes naïve, las concentraciones son más bajas.

P: Las dosis aprobadas al principio eran diferentes.

R: La dosis de 750mg, se decidió no usarla por los efectos adversos y porque las interacciones con RTV cambian y la respuesta es menos predecible.

- 1182.14
- Inicio probable: Diciembre 2003
- Dos centros en España
- Objetivos
 - Obtener datos de seguridad
 - Obtener datos de tolerabilidad
 - Obtener datos de eficacia y farmacológicos
- 2 formulaciones de tipranavir:
 - Cápsulas blandas
 - Solución pediátrica

P: ¿Las cápsulas blandas son el mismo tipo de cápsula que para los adultos?

R: Son un poco parecidas a fortovase. Las cápsulas con como las de los adultos, pero está disponible un jarabe para niños que sabe a caramelo. Tiene un sabor a aftertaste amargo. Pero no es nada comparado con ritonavir.

P: ¿Cuáles son los criterios de inclusión por edad?

R: Los niños tienen que ser menores de 12 años, lo que pone dificultades para reclutar. Dependerá de los centros en los que se están viendo y quién se crea que puede entrar.

P: Entendemos esto pero para un niño, puede que sea la única manera de poder acceder a un fármaco que puede salvar su vida. Aunque sea un/a niño/a que vive en Cádiz, para nosotros/as, es importante incluirle.

R: En realidad, no creo que sea un problema para los científicos,

P: ¿Cuál es la dosis para los niños?

R: Es una fórmula que se ajusta en función del peso.

P: ¿Tienen estos niños que ser naives o pretratados para incluirse al ensayo?

R: No existe ninguna restricción.

- 1182.17
- Objetivo:
Estudiar la seguridad y eficacia de TPV/RTV a largo plazo
Proveer TPV/RTV a pacientes participantes en el programa Resist que fueron asignados a las ramas comparadoras en caso de fracaso de dicha combinación
- Este estudio acepta pacientes de todos los estudios fase II y III de tipranavir
- Continuación hasta comercialización de tipranavir

Sobre la conservación de las cápsulas en temperatura ambiente:

P: Cuando dice que se tienen que conservar las cápsulas en temperatura ambiente, ¿a qué temperatura exactamente se está refiriendo? Porque depende mucho del sitio. Por ejemplo, puede imaginar qué pasa en Sevilla donde las temperaturas son muy altas.

R: Entonces, igual se tendrían que refrigerar.

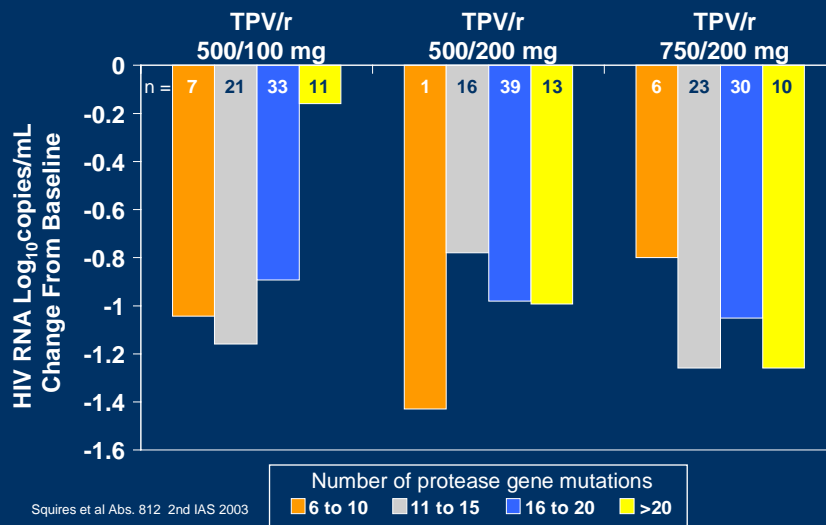
P: En algunas zonas de España, los pacientes recogen su medicación cada tres meses. En verano puede ser muy difícil en el Sur. Las cápsulas con el calor se pegan. Hace falta tener cuidado con el embalaje. Además se trata de una cápsula blanda, y la gente viaja y tiene que llevarse las cápsulas consigo.

R: Las cápsulas se pueden tener hasta 30 días sin refrigerar. Hasta 60 días una vez abiertas siempre y cuando la temperatura sea de 25 grados o menor

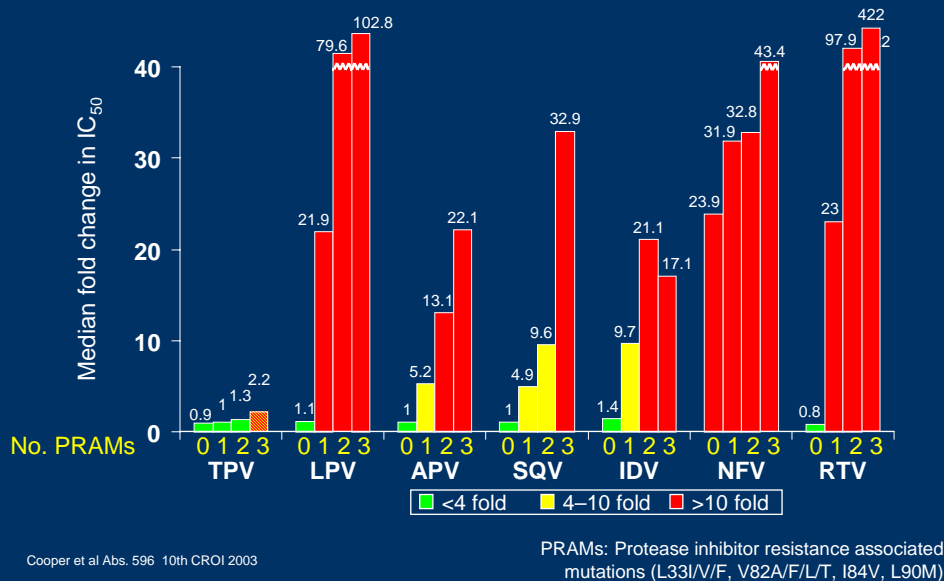
- En base a datos obtenidos en el estudio 1182.52 se decide utilizar la dosis de tipranavir 500mg + ritonavir 200mg en pacientes altamente pretratados
- Dosis en pacientes naïve por definir (estudio 1182.33) tpv 500 + rtv 100 o 200 mg
- Dosis en niños y adolescentes todavía por definir
- Administración dos veces al día
- Sin restricciones alimentarias
- Siempre potenciado con ritonavir
- Refrigeración (2 – 8 °C necesaria)
- Estudios para determinar interacciones con otros IP's



1182.52: Correlación entre respuesta de carga viral (Día 14) y mutaciones basales en gen de IP ABCD



1182.52: Impacto de PRAMs en Susceptibilidad fenotípica basal a IP's ABCD



Impacto de las mutaciones principales (33, 82, 84, etc.): Una vez que un paciente tiene una de estas mutaciones, el virus es resistente a la mayoría de los fármacos de la misma clase. Sin embargo se observa que en el caso de tipranavir todavía hay actividad a pesar de hasta 2 mutaciones

Programa de uso compasivo y acceso expandido:

Programa de Uso Compasivo (1)

ABCD

- Objetivo:
Hacer disponible TPV/RTV a pacientes con enfermedad avanzada y opciones limitadas
- Medicación limitada
- Criterios para inclusión:
CD4 < 50
No utilización de otros IP concomitantemente

Programa de Uso Compasivo (2)

ABCD

- ¿Por qué imponer criterios?
CD4 <50 *Existe un número limitado de tratamientos hasta el comienzo del programa de acceso esto se trata de dar prioridad a los pacientes en condiciones más urgentes*
- No uso de otros IP's** *Todavía no se dispone de datos de seguridad en utilización de otros IP's de forma concomitante*

Los criterios de inclusión se eligieron a escala internacional.

P: En la Fase III, los criterios de exclusión suelen ser muy estrictos porque se trata de obtener resultados sobre eficacia.

R: Estos criterios son para el uso compasivo y están destinados a reservar el fármaco para personas en situación bastante desesperada.

P: ¿No os habéis planteado subir el umbral de CD4?

R: Sí cuando tenemos más medicación. Probablemente lo elevaremos a 100. No se plantea que el acceso expandido tenga los mismos criterios de inclusión.

P: En el programa de uso compasivo, si una persona tiene 55 CD4, ¿se puede valorar su inclusión?

R: No hay protocolo, entonces no habría violación del protocolo. Sin embargo, tomad en cuenta que estos criterios se han definido para limitar porque el número de plazas es muy limitado.

P: ¿Os estáis planteando usar otro IP experimental?

R: No estamos en el fondo hablando de una monoterapia. Las únicas razones son por la seguridad. Por esto se lleva a cabo el estudio 51. Falta datos de seguridad, pero en situación de rescate. Yo no puedo incidir sobre la decisión del médico. La decisión está entre el médico y el paciente. A principios del año que viene los datos estarán disponibles. Entonces se verá si se permitirá el uso de otro IP.

P: Si se nos presenta un paciente con la necesidad de tomar este fármaco, ¿qué pasara?, ¿qué le decimos? Que envíe su solicitud al ministerio. Y ¿se podrá conseguir?

R: Lo tomaremos en cuenta.

P: ¿Y los estudios sobre CTM (PDM)?

R: ¿Se van a llevar a cabo. Luego se hará un registro, y luego unas directrices.

Programa de Acceso Expandido **ABCD**

- Fecha esperada de inicio: Mayo 2004
- Aproximadamente 10,000 tratamientos a nivel mundial
- 1,100 tratamientos para España
- Ensayo Clínico de Seguridad y Tolerabilidad
- Criterios a ampliarse en cuanto se analicen los resultados de otros estudios actualmente en proceso
- Duración prevista: Hasta la fecha de comercialización de tipranavir en España (finales de 2005)

Comentario Boehringer Ingelheim: se calcula que 1.000 personas en España necesitarían el fármaco. El acceso expandido tendría que empezar en mayo. Datos de seguridad. Grado 4? De allí se va a suministrar el fármaco. Al principio se decidió que un criterio de inclusión sería de no utilizar otros IP, pero entonces tendremos suficiente información como para saber si será el caso.

P: Se sigue teniendo un criterio de inclusión de 100 CD4. En un programa de acceso expandido amplio, esto es extremadamente inusual.

R: Este criterio es para empezar, pero probablemente desaparecerá más tarde.

P: ¿Qué se prevé que sea el precio del fármaco?

R: El precio podrá variar entre 20 y 25 euros por día.

FEAT: Con este precio puede que la gente no quiera tomar tipranavir en primera línea. Es contraproducente para la compañía. Si no es beneficioso para la compañía bajar el precio, la consecuencia será que los médicos preferirán prescribir Kaletra, lo que da el mensaje de que la compañía no tienen mucha fe en su producto.

Suzan: Kaletra empezó como un fármaco de segunda y de tercera línea y luego pasó a ser de primera línea. De todas formas, pasará el mensaje a la compañía.

FEAT: Por ejemplo a causa de su precio tan elevado, las agencias reguladoras en Italia no quieren reembolsar el producto, por lo que el objetivo tendría que ser no fijar un precio demasiado elevado. Y no tiene sentido

Suzan: Todos estos productos son diferentes y es arriesgado compararlos.

FEAT: Sí pero también hay que tomar en cuenta los productos que podrían competir con este, como por ejemplo TMC114 de Tibotec con perfil parecido. En un momento dado, la elección entre los diferentes productos podrían depender de su precio. Estamos en una situación de mercado, de competición. No es beneficioso para ningunos lados y es contradictorio.

Suzan: En cualquier caso, todo esto se está debatiendo y se está evaluando el precio en reuniones de la compañía. Todo el programa de desarrollo se ha enfocado en pacientes resistentes. Ahora que se está observando las pacientes naive (estudio 33) es diferente. Puede que al principio se aplique un precio elevado durante unos años, y que luego se baje, como fue el caso con Combivir.

FEAT: Una última cosa. Todavía no hay resultados disponibles sobre el uso de metadona. Tenéis que llevar a cabo ensayos sobre este tema porque en el programa de uso compasivo va a haber muchos casos de usuarios de metadona. También se tendría que llevar a cabo estudios sobre el uso concomitante de heroína que está todavía muy elevado en Europa del Este. Por ejemplo, podríais utilizar la cohorte suiza.

Suzan: Ya hemos tenido encuentros con el EATG y el ECAB para hablar de esto, porque pensamos que es realmente importante el tema.

FEAT: Asimismo nos preocupa mucho el tema de la coinfección. ¿Se prevé un análisis de subgrupo?

Boehringer Ingelheim: En Resist no hay nada planificado. De cara al año que viene, se van a sugerir estas cosas. Si incluimos demasiados parámetros significará más análisis y sub-análisis, lo que podría retrasar considerablemente la aprobación del fármaco.

FEAT: Pero este planteamiento da la impresión de que lo más importante para la compañía es que el fármaco sea aprobado.

Boehringer Ingelheim: Precisamente, cuanto antes esté aprobado el fármaco, podremos llevar a cabo ensayos con estos parámetros.

FEAT: Pero no estamos de acuerdo. Esto no es la opinión de FEAT. Queremos lanzar el debate sobre la necesidad de plantear estudios sobre coinfección y uso de metadona, etc. cuanto antes en la investigación y el desarrollo de los fármacos porque son parámetros que afectan a las personas que más necesitarán estos fármacos.

SOBRE NEVIRAPINA (NVP):

FEAT: Se podría prever una teleconferencia para comentar los estudios que va a plantear para el uso de NVP en dosis única. En España, hay mucho interés por una dosis única. Estamos intentando que esto sea posible y queremos presentar el asunto a Boehringer Ingelheim Internacional para que se lo plantee.

Boehringer Ingelheim: Los datos de seguridad y de farmacocinética nos van a revelar si se puede usar la dosis única. Los resultados todavía no están disponibles.

P: ¿Cuáles serán los investigadores?

R: Los Drs. Clotet Bonaventura y Daniel. Podzamczer