

## INDICE

1. PARTICIPANTES (pág. 2)
2. ESTUDIOS MOTIVATE 1 Y 2 ACTUALIZACIÓN (pág. 3)
  - 2.1 RESUMEN DEL FÁRMACO (pág.3)
  - 2.2 SITUACIÓN ACTUAL DEL FÁRMACO Y CALENDARIO DE APROBACIÓN (pág. 5)
  - 2.3 SITUACIÓN ACTUAL PARA PERSONAS MULTITRATADAS (pág. 5)
  - 2.4 ESTUDIOS MOTIVATE 1 Y 2 DISEÑO DEL ENSAYO (pág. 6)
  - 2.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN (pág. 7)
  - 2.6 RESULTADOS A 24 Y 48 SEMANAS (pág. 8)
3. CUESTIONES RELATIVAS A LA SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE MARAVIROC, CELSENTRI® (pag16)
4. ESTUDIO MERIT (pág. 20)
5. CUESTIONES RELATIVAS AL TROPISMO VIRAL, CAMBIO DE TROPISMO Y TROPISMO DUAL Y MIXTO (pág. 24)
  - 5.1 DETERMINACIÓN DEL TROPISMO VIRAL (pág. 29)
6. PRECIO (pag31)
7. PAE EN ESPAÑA (pág. 32)
  - 7.1 LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES (pag32)
  - 7.2 APROBACIÓN (pág. 36)
8. INFORMACIÓN SOBRE RETIRADA EN ESPAÑA DE LOTES CONTAMINADOS DE VIRACEPT, NELFINAVIR® (pág. 37)

## 1. PARTICIPANTES REUNIÓN PFIZER FEAT 20 DE SEPTIEMBRE



### **PARTICIPANTES POR PARTE DE LA COMPAÑÍA PFIZER**

Marisol Valderrama (Departamento de Relación con los Paciente)

Rainel Sánchez (Departamento médico)

Nadia Rodríguez (Departamento marketing)

Mario Torbado (Departamento de Relación con los Pacientes)

### **PARTICIPANTES POR PARTE DE FEAT**

Núria Rodríguez (Barcelona)

Joan Tallada (Barcelona)

Juanse Hernández (Barcelona)

Gonzalo Mazuela (Barcelona)

Kike Rodríguez (Zaragoza)

Esther Inés (Valencia)

Héctor Fortuny (Tenerife)

Ernesto Delgado (Tenerife)

Udiarraga García (Bilbao)

Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT)  
Reunión con Pfizer 20-9-07

[www.feat-vih.org](http://www.feat-vih.org)

Diego García (Murcia-Alicante)

Carlos Vera (Madrid)

Francisco Miralles (Las Palmas de Gran Canaria)

Marta Pastor (Bilbao)

## 2. ESTUDIOS MOTIVATE 1 Y 2 ACTUALIZACIÓN

Presentan

Rainel Sánchez y Nadia Rodríguez

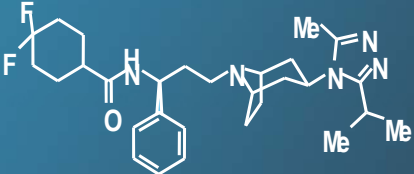
Los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 son ensayos clínicos realizados en pacientes pre tratados, pivotaes, de registro para maraviroc. La principal diferencia entre ambos es la distribución geográfica. MOTIVATE 1 USA y MOTIVATE 2 Europa mayoritariamente.

### 2.1 Resumen del fármaco:

Mecanismo de acción extracelular (sin resistencia cruzada con terapias actuales aprobadas)

Metabolismo hepático no usa las enzimas del complejo P450


### Maraviroc



- Maraviroc impide la entrada del virus VIH-1 con tropismo CCR5 en las células CD4+, fijándose al co-receptor CCR5.
- Como consecuencia de su mecanismo de acción extracelular NO genera resistencia cruzada con otras terapias antirretrovirales aprobadas.
- Potente actividad frente a los aislados primarios R5 (~ 2 nM antiviral IC<sub>90</sub> for primary isolates in PBMCs)
- C<sub>max</sub> generalmente 0.5–4.0 hrs post dosis
- Vida Media ~ 15 horas
- Metabolismo primario por CYP3A4 y sustrato del P-gp
- No inhibe ni induce las enzimas del complejo P450 a las concentraciones clínicamente relevantes

Dorr P, et al. AAC 2005;49:4721–32. 2

## Celsentri

- Primer fármaco de una nueva familia, la de los inhibidores de los co-receptores
- Fármaco Antirretroviral aprobado para el tratamiento del VIH-1 en pacientes pre-tratados con tropismo CCR5
- Tratamiento oral – **tabletas de 300/150 mg, dos veces al día (ajuste de dosis según fármacos acompañantes)**
- No requiere asociación con comidas
- Puede utilizarse en combinación con cualquiera de los fármacos antirretrovirales ya comercializados
- Buen perfil de resistencias, no resistencias cruzadas
- Aprobado para comercialización por la FDA el 6 de Agosto de 2007 y por el CHMP de la EMEA el 19 de Julio de 2007

Tamaño parecido a Viread. Aprobado para el tratamiento en personas con VIH 1 experimentados y con tropismo R5.

Tratamiento oral, 2 tipos de tabletas de 300 mg y 150 mg, dos veces al día.

Interacciones: será necesario utilizar o bien una dosis u otra según los medicamentos acompañantes.

No requiere restricciones alimenticias

Se puede combinar con cualquier otro antirretroviral (en algunos casos se requerirán ajustes de dosis)

Buen perfil de resistencia.

## 2.2 Situación actual del fármaco y calendario de aprobación:

A fecha 27/09/07, Maraviroc, nombre comercial **Celsentri**® ha sido aprobado por la EMEA para su comercialización en Europa. Hasta su aprobación en España el fármaco estará disponible en nuestro país mediante Programa de Acceso Expandido y Uso compasivo de los que hablaremos más tarde.

## 2.3 Situación actual para personas multitratadas y con resistencias múltiples a las familias de fármacos disponibles hasta ahora:

Dos nuevas familias han aparecido recientemente en el arsenal terapéutico para personas con VIH-SIDA en mult fracasado o multirresistentes:

**Inhibidores de la integrasa**, Raltegravir, **Isentress**®.

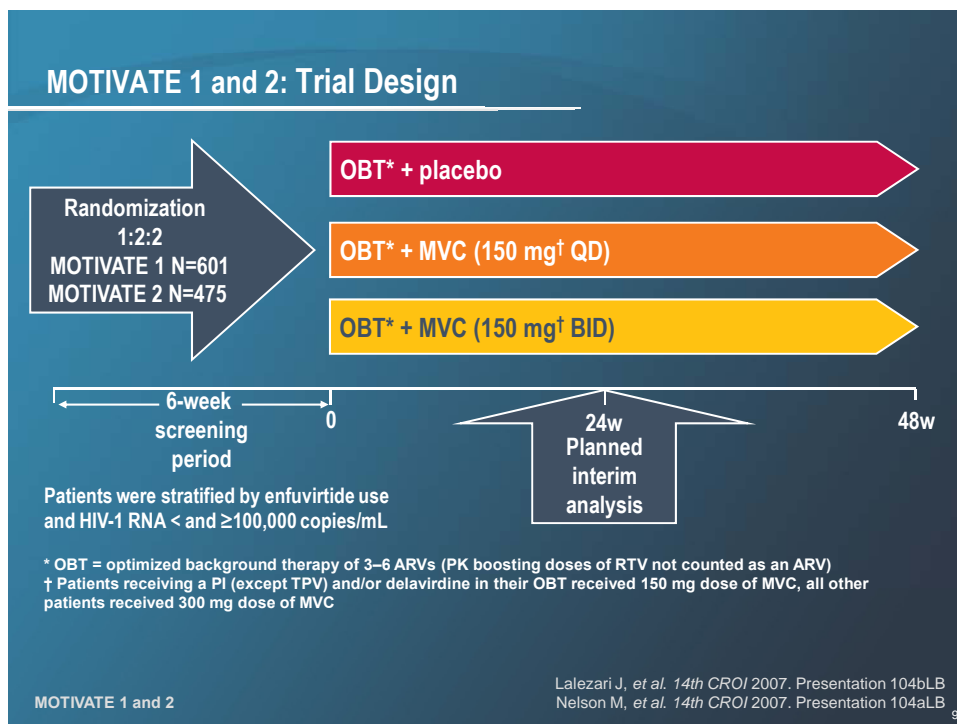
**Antagonistas CCR5**, Maraviroc, **Celsentri**®.

También han aparecido recientemente Nuevos Inhibidores de la Proteasa de segunda generación, Darunavir, **Prezista**® y Tripanavir, **Aptivus**®. Un nuevo No Análogo de Nucleósido de segunda generación, TMC125, Etravirina. A los que se añade el inhibidor de la fusión Enfuvirtida, T20, **Fuzeón**®

Este nuevo escenario establece una buena perspectiva de tratamiento para personas con VIH pre tratados con fracaso terapéutico

Agentes Antiretrovirales en Uso		
NRTIs	NNRTIs	IPs
zidovudina (AZT) – <i>Retrovir</i>	nevirapina (NVP) – <i>Viramune</i>	saquinavir (SQV) – <i>Invirase</i>
didanosina (ddI) – <i>Videx, Videx EC</i>	efavirenz (EFV) – <i>Sustiva</i>	indinavir (IDV) – <i>Crixivan</i>
zalcitabina (ddC) – <i>Hivid</i>	Etravirina (ETV)	ritonavir (RTV) – <i>Norvir</i>
stavudina (d4T) – <i>Zerit, Zerit XR</i>	<b>Inhibidores de Fusión</b>	nelfinavir (NFV) – <i>Viracept</i>
lamivudina (3TC) – <i>EpiVir</i>	enfuvirtide (ENF, T20) – <i>Fuzeon</i>	Fos-amprenavir (APV) – <i>Telzir</i>
abacavir (ABC) – <i>Ziagen</i>	<b>Antagonistas CCR5</b>	lopinavir/ritonavir (LPV/r) – <i>Kaletra</i>
emtricitabina (FTC) – <i>Emtriva</i>	<b>Maraviroc (MVC)</b>	atazanavir (ATV) – <i>Reyataz</i>
<b>Nucleótidos ITRs</b>	<b>Inh. Integrasa</b>	Tipranavir (TPV) – <i>Aptivus</i>
tenofovir DF (TDF) – <i>Viread</i>	Raltegravir (RGV)	Darunavir (DRV) – <i>Prezista</i>

## 2.4 ESTUDIOS MOTIVATE 1 Y 2 Diseño del Ensayo



N=n°. de participantes

OBt=Terapia Optimizada de Base

Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT)  
Reunión con Pfizer 20-9-07

[www.feat-vih.org](http://www.feat-vih.org)

**QD= Una vez al día**

**BID= Dos veces al día)**

## 2.5 Criterios de Inclusión en los ensayos MOTIVATE

- Infección por VIH-1 con tropismo R5
- ARN de VIH-1  $\geq$  5,000 copias/ml
- Régimen Antirretroviral estable previo al inicio del ensayo o sin tratamiento antirretroviral durante al menos las últimas 4 semanas
- Resistencia probada y/o más de 6 meses de experiencia con al menos un antirretroviral de las tres clases hasta la fecha ( al menos dos Inhibidores de la Proteasa)

### MOTIVATE 1 and 2: Patient Eligibility Criteria

Patient eligibility criteria:

- R5 HIV-1 infection
- HIV-1-RNA  $\geq$ 5,000 copies/mL
- Stable pre-study ARV regimen, or no ARVs for  $\geq$ 4 weeks
- Resistance to and/or  $\geq$ 6 months of experience with at least one ARV from three classes (at least two for PIs)

MOTIVATE 1 and 2

Lalezari J, *et al.* 14th CROI 2007. Presentation 104bLB  
Nelson M, *et al.* 14th CROI 2007. Presentation 104aLB<sub>10</sub>

Con posterioridad las personas incluidas en el estudio se estratificaron en si recibían T20, Fuzeón® como parte de su TBO por primera vez o si ya había sido utilizado este fármaco con anterioridad, y si partían de una Carga Viral de más de 100000 copias/ml o menor.

Se realizó a todos los participantes un **Test de Tropismo** previo a la inclusión en el estudio, en concreto el test de tropismo fenotípico desarrollado por Monogram, **Trofile™** para verificar si su virus poseía tropismo R5 (en ese caso las

Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT)

Reunión con Pfizer 20-9-07

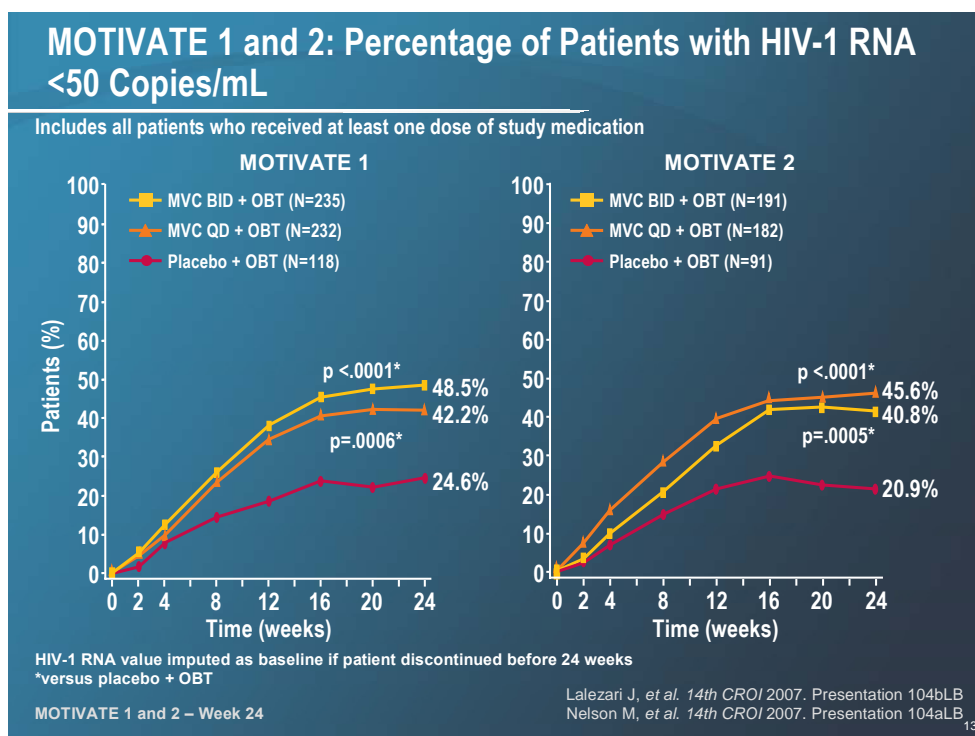
[www.feat-vih.org](http://www.feat-vih.org)

personas se incluían en el estudio) o si su virus utilizaba el correceptor X4, en cuyo caso la persona no podía participar en el estudio pues el fármaco no le resultaría de utilidad a priori.

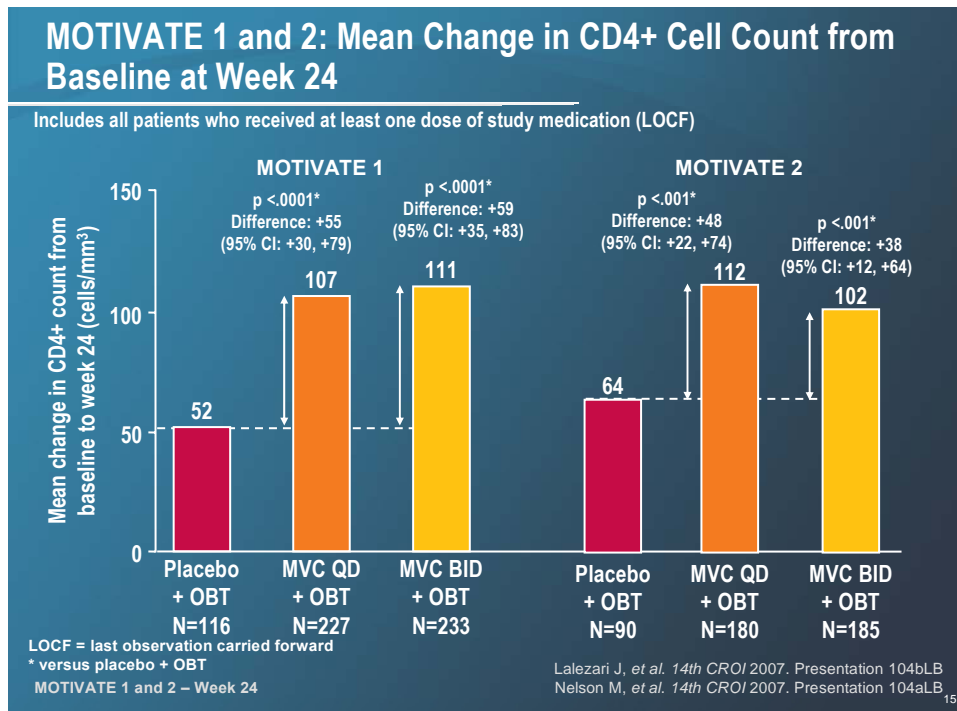
En el TBO se permitían todos los antirretrovirales activos para el paciente excepto el IP de nueva generación DARUNAVIR por considerarse en el momento del diseño de lo estudios MOTIVATE un fármaco experimental.

## 2.6 Resultados a 24 y 48 semanas

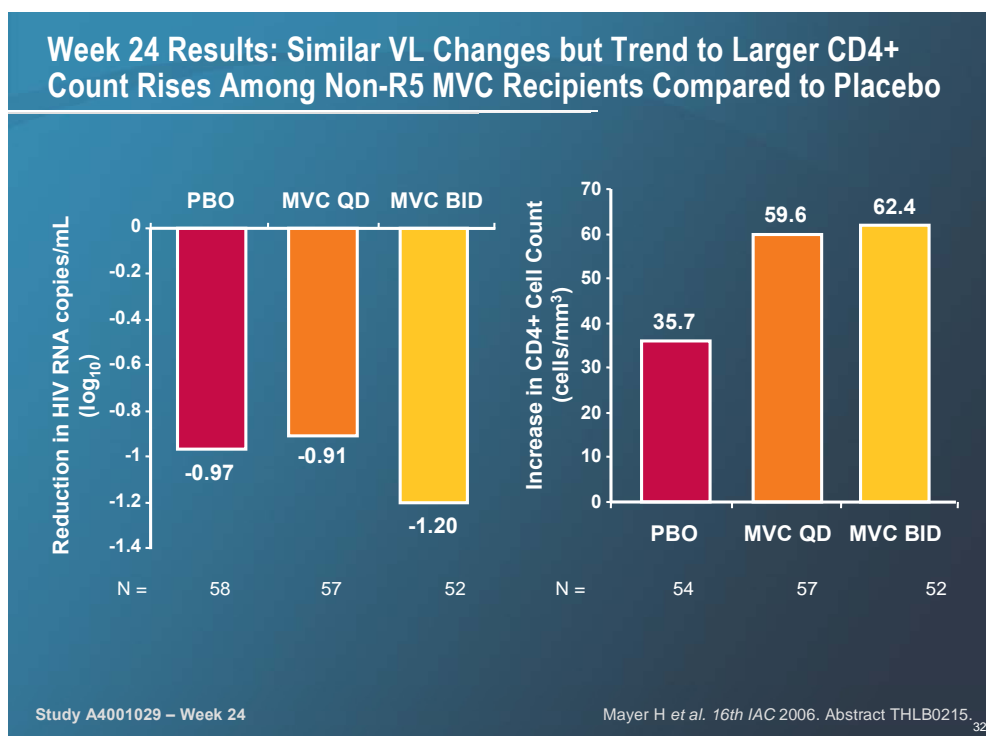
Presenta Pfizer resultados a 24 semanas en el porcentaje de pacientes que consiguen una carga viral por debajo de 50 copias/ml a la semana 24 de tratamiento con Maraviroc y TBO



Así como el progreso en recuperación inmunológica (ganancia de CD4)



FEAT: en los incrementos de cd4 hay una cosa positiva que es el aumento incluso en las personas en las que el fármaco ha fracasado, ¿lo podéis explicar?



PFIZER: aunque fracase el fármaco hay reconstitución inmunológica. En el ESTUDIO A4001029 los pacientes que no poseían un virus R5 y por lo tanto cuya respuesta virológica no fue buena aún así experimentaron aumentos en sus cd4; es más los pacientes con franco fracaso virológico también tuvieron un aumento de cd4 si estuvieron tomando Maraviroc. Tenemos diversas teorías especulativas para explicar esto, como podría ser el papel que juega el cd4 como reservorio latente del virus. Ese bloqueo de entrada a veces es más o menos eficaz, pero en la medida que estemos bloqueando la entrada del virus estaría protegiendo al cd4. Pero no podemos todavía dar una explicación razonable. En el PAE español tenemos pocos pacientes a día de hoy, los primeros que han entrado estaban en una condición de salud muy precaria y al poco tiempo, en 3 meses escasos hemos constatado que empieza a haber recuperación inmunológica.

FEAT: ese aumento de cd4 en pacientes que fracasan maraviroc, nos podéis decir si eran personas jóvenes o maduras, ¿qué media de edad tenían?

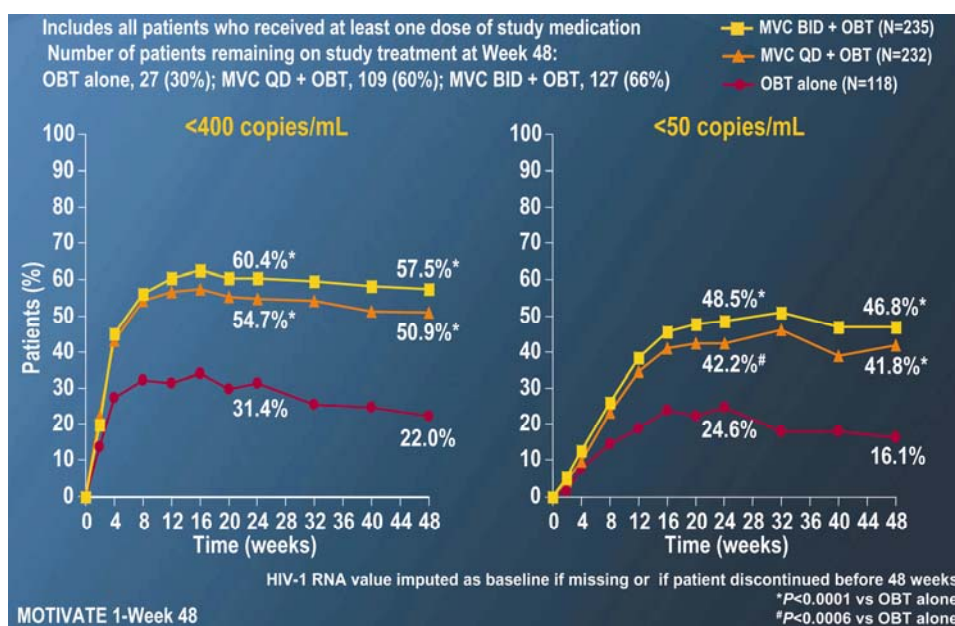
PFIZER: Una media de 44 años.

FEAT: esa es aproximadamente la media de la persona que toma tratamiento en España

PFIZER: en cualquier caso es una cosa llamativa para la que pfizer intenta buscar una explicación.

Joan Tallada de Feat solicita a PFIZER que presenten los datos de eficacia de maraviroc a 48 semanas presentados el día 19 de Septiembre en el 47 ICAAC 2007 celebrado en Chicago pues a FEAT le interesa conocer ya datos sobre la eficacia de maraviroc a medio plazo.

Como los responsables de la compañía no disponían de esa información en el momento de la reunión, FEAT prestó a la compañía las diapositivas publicadas en Internet con la información hecha pública en el 47th ICAAC 2007 celebrado en Chicago el día 19-9-07, para que pfizer ofreciera información de primera mano a la comunidad sobre datos de eficacia de maraviroc a medio plazo, 48 semanas. Pasamos a reproducir dichas diapositivas:



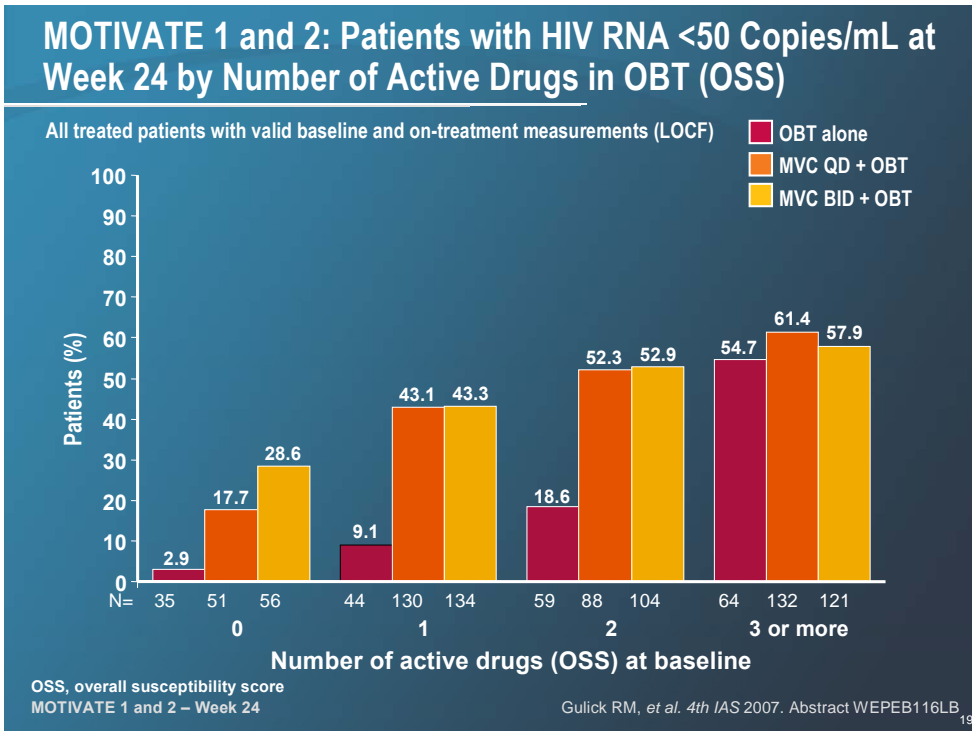
A 48 semanas la compañía Pfizer comenta que el patrón de respuesta y de bajada de logaritmos es parecida, hay datos según la compañía para afirmar que la respuesta inicial se mantiene a 48 semanas en prácticamente el mismo número de personas.

FEAT: ¿podríais comentarnos el porcentaje de personas que estaban tomando T20 en su terapia optimizada de base?

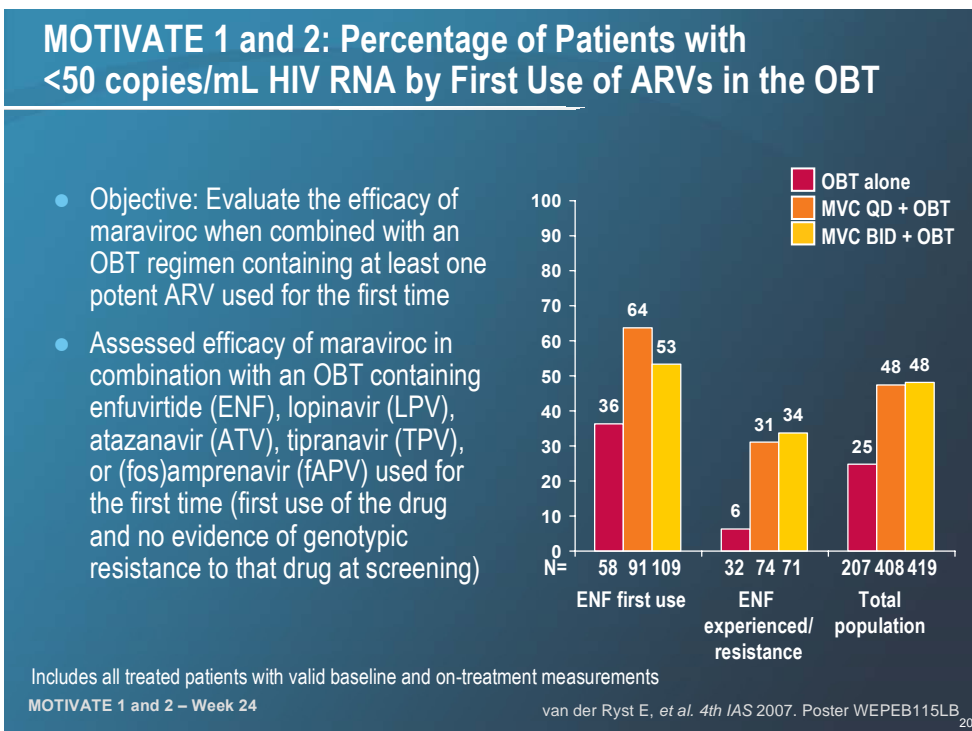
PFIZER: en el Ensayo Motivate 1 en torno a un 46%, en el Motivate 2 dos en torno a un 42%.

FEAT: ¿hay datos de eficacia en base al uso o no de T20?

PFIZER: a continuación os mostramos las diapositivas que demuestran que en los casos en que Enfuvirtida estaba presente la respuesta ha sido mejor. Cuando es análisis de primer uso con otros fármacos (kaletra®, Telzir®) también Celsentri® funciona mejor.



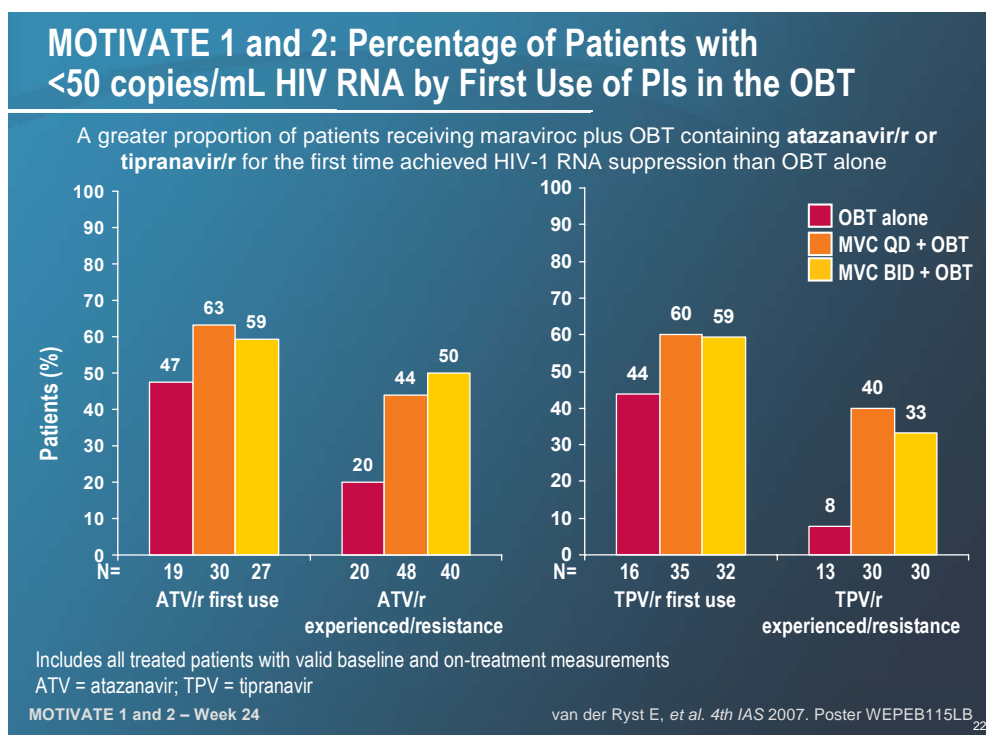
PFIZER: a mayor número de drogas activas en la TBO mejor respuesta



PFIZER: también se producía una mejor respuesta cuando Enfuvirtida, T20, formaba parte como medicamento activo en la TBO.

FEAT: pero es menos normal que una persona multitratada esté tomando Kaletra® etc. por primera vez.

PFIZER: por supuesto, pero estos casos se dan, y los hemos estudiado. Cuantos más fármacos activos disponga la persona en su arsenal terapéutico y al poder ser, usados por primera vez, mejor va a funcionar maraviroc.



FEAT: Intentamos proyectar como se posicionaría este fármaco en tratamiento de primera línea para personas naïve. Pensáis que maraviroc va a ser considerado por pacientes y médicos solamente como tratamiento de segunda línea o tiene cabida también como tratamiento de primera elección.

PFIZER: todo nuevo fármaco que se desarrolla en la actualidad es considerado en primer lugar como fármaco de rescate y eso es casi como una ley natural. Pero Pfizer no lo plantea así, maraviroc funciona en personas pre tratadas pero no solo en ellas. No está reñido con la aprobación que tenemos actualmente el que en un futuro se apruebe para tratamiento en personas naïve. A día de hoy Celsentri® no está aprobado para pacientes naïve pero tenemos que seguir presentando datos para conseguir que en un futuro se apruebe para otras circunstancias diferentes a la aprobación actual.

FEAT: ¿sería algo así como primer IP en segunda línea?

PFIZER: en esa línea estamos trabajando. No hay estudios que podamos mostrar pero algunos clínicos tienen teorías especulativas en las que se podrían construir nuevas combinaciones ahorradoras de familias. Ej.: maraviroc y raltegravir como primera terapia de inicio (inhibidor del correceptor R5 e inhibidor de la integrasa) y así ahorrar otras familias (IPs, Análogos y No Análogos) para otros momentos posteriores.

FEAT: nos parece que estudiar es estupendo y necesario pero habría que tener en cuenta varios aspectos, prueba de tropismo, barrera genética del producto... no es lo mismo combinar maraviroc con uno u otro medicamento, raltegravir o Tripanavir, etc.

PFIZER: Creemos que maraviroc va a ser útil en otros escenarios.

FEAT: todo ello dependerá también del precio final del producto.

PFIZER: todavía estamos cerrando ese tema.

FEAT: ¿piensan en cualquier caso que dicho precio será superior al de Fuzeón®?

PFIZER: razonablemente debería estar en el rango de Darunavir y Tripanavir, no debería ser más.

FEAT: quizá estamos adelantando un tema que trataremos a posteriori.

PFIZER: nos gustaría resumir las características principales de los estudios MOTIVATE a 24 semanas

## MOTIVATE 1 and 2: Summary of 24-Week Interim Analyses

- In these ARV-experienced patient populations MVC (QD and BID) + OBT demonstrated significantly greater virologic suppression and CD4+ cell count increases compared to placebo + OBT
- A greater proportion of patients achieved undetectable HIV-1 RNA when the OBT included first use (no evidence of resistance or history of prior use) of a PI or ENF
- A greater proportion of patients achieved undetectable HIV RNA with MVC BID than with MVC QD in patients with:
  - Screening HIV-1 RNA  $\geq 100,000$  copies/mL
  - Baseline CD4+ count  $< 50$  cells/mm<sup>3</sup>
  - No active drugs in the OBT
- There were no clinically relevant differences in the safety profile between MVC and placebo treatment groups
  - no increase in Grade 3 or 4 liver function abnormalities with MVC
  - no imbalance in malignancies (either AIDS defining or non-AIDS associated) with MVC

Lalezari J, et al. 14th CROI 2007. Presentation 104bLB  
Nelson M, et al. 14th CROI 2007. Presentation 104aLB

van der Ryst E, et al. 4th IAS 2007. Poster WEPEB115LB  
Gulick RM, et al. 4th IAS 2007. Abstract WEPEB116LB<sub>27</sub>

En poblaciones de pacientes altamente experimentados en Antirretrovirales, MVC (una vez y dos veces al día)+TBO ha demostrado una supresión virológica significativamente mayor y un aumento de células cd4 superior al brazo comparativo de placebo+TBO

Una proporción mayor de pacientes consiguió una carga viral indetectable del ARN del VIH1 cuando la TBO incluyó un IP o ENF al que el paciente no había sido expuesto con anterioridad o no demostraba resistencia

MVC dos veces al día ha demostrado conseguir la indetectabilidad en pacientes con más de 100,000 copias/ ml, con cd4 inferiores a 50 células/ml y sin drogas activas en su TBO, de una forma superior a MVC una vez al día

No hubo diferencias clínicamente relevantes en cuanto a seguridad entre el grupo que tomaba MVC o placebo

### MOTIVATE 1 and 2: Summary of 24-Week Interim Analyses

- Fewer patients receiving MVC experienced treatment failure compared to those receiving placebo; however more patients on MVC had a change in tropism result to D/M or X4 at time of failure
  - The mean CD4+ count increase of MVC patients in this category was greater than that seen in the total placebo group who failed therapy
- D/M or X4 virus detected on-treatment in 20 patients was shown to be either derived from a pre-existing reservoir of CXCR4-using virus or to be genetically distinct from baseline and on-treatment R5 viruses
- Dose–response curves with plateaus in MPI were identified as a phenotypic marker of MVC resistance in 4/12 patients failing blinded MVC with R5 virus
  - Mutations in gp120 V3 were associated with plateaus in MPI but multiple pathways prevented the identification of clear genotypic markers of resistance

Lalezari J, et al. 14th CROI 2007. Presentation 104bLB  
 Nelson M, et al. 14th CROI 2007. Presentation 104aLB

Mori J, et al. XVI HIV Res Wkshp 2007. Abstract S12  
 Lewis M, et al. XVI HIV Res Wkshp 2007. Abstract 56  
 28

El grupo de pacientes que recibió MVC experimentó en menor medida fracaso virológico comparado con el grupo placebo, sin embargo un número mayor de pacientes en el grupo que tomaba MVC experimentó un cambio de tropismo a virus tipo Dual/Mixto o X4 en el momento del fracaso virológico

La media de aumento de cd4 sin embargo fue mayor incluso en este grupo que en el grupo de placebo

La presencia de virus X4 o Duales/Mixtos que se detectó en 20 pacientes al parecer derivó de un reservorio preexistente de virus X4

### 3. CUESTIONES RELATIVAS A LA SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE MARAVIROC

<b>MOTIVATE 1 and 2: Summary of Adverse Events</b>			
	<b>Placebo + OBT N=209</b>	<b>MVC QD + OBT N=414</b>	<b>MVC BID + OBT N=426</b>
Total exposure, patient-years*	99.3	258.7	266.8
Patients with AEs, n (%)			
Any AEs	175 (83.7)	366 (88.4)	383 (89.9)
Discontinuation due to AEs	8 (3.8)	16 (3.9)	16 (3.8)
Dose reductions or temporary discontinuation due to AEs	13 (6.2)	20 (4.8)	28 (6.6)
Grade 3 AEs	43 (20.6)	77 (18.6)	92 (21.6)
Grade 4 AEs	13 (6.2)	33 (8.0)	42 (9.9)
Serious AEs	34 (16.3)	58 (14.0)	67 (15.7)
Category C events	9 (4.3)	23 (5.6)	16 (3.8)
Malignancies	9 (4.3)	11 (2.7)	10 (2.3)
Deaths*	1 (<1.0)	6 (1.4)	5 (1.2)

\* Deaths on treatment or within 28 days of the end of treatment. An additional 11 deaths occurred between screening and randomization

MOTIVATE 1 and 2 – Week 24 Gulick RM, et al. 4th IAS 2007. Abstract WEPEB116LB.<sub>24</sub>

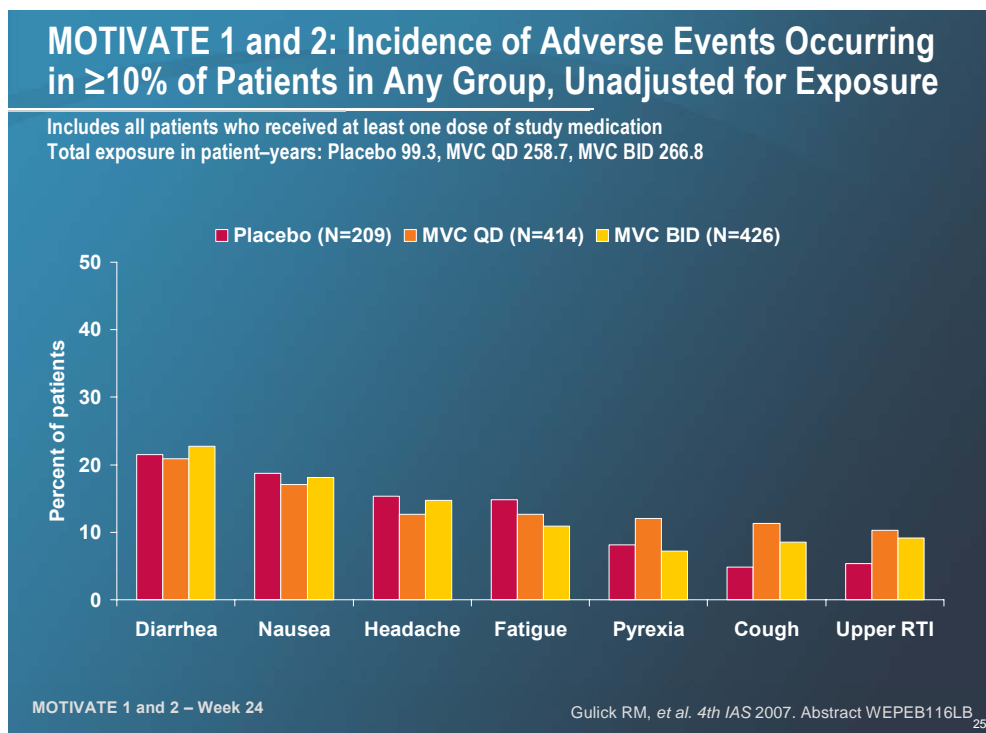
Se ha mirado mucho el tema de los cánceres y alteraciones hepáticas, no ha habido más casos de cánceres con el uso de Maraviroc, al contrario, como veis en la tabla se han producido menos casos de cánceres que en el grupo de placebo; tampoco se registraron más alteraciones hepáticas.

FEAT: en cuanto a la elevación de las enzimas hepáticas ¿estas se dieron en personas mono o coinfectadas?

PFIZER: era población general, estamos haciendo ahora un subanálisis con los coinfectados.

FEAT: hablamos en la otra reunión de la hipotensión ortostática que se producía a veces con dosis de 300 mg.

PFIZER: se dio solamente en un paciente, fue un caso aislado. Los efectos adversos más comunes fueron los siguientes:



Diarrea, náuseas, dolores de cabeza y fatiga fueron los más comunes y en todos los casos el número de personas que los refirieron fue similar en los que tomaron maraviroc o tomaron placebo.

En cuanto a la elevación de las enzimas hepáticas los resultados son los siguientes:

## MOTIVATE 1 and 2: Maximum Liver Function Test Values (Grades 3 and 4) Without Regard to Baseline

All causalities and severities, n (%) Unadjusted for duration of exposure	Placebo + OBT N=207*	MVC QD + OBT N=408*	MVC BID + OBT N=421*
<b>AST:</b>			
Grade 3 >5.0 to 10.0 ULN	6 (2.9)	11 (2.7)	13 (3.1)
Grade 4 >10.0 x ULN	0	3 (0.7)	6 (1.4)
<b>TOTAL (grade 3/4)</b>	<b>6 (2.9)</b>	<b>14 (3.4)</b>	<b>19 (4.5)</b>
<b>ALT:</b>			
Grade 3 >5.0 to 10.0 ULN	6 (2.9)	14 (3.4)	6 (1.4)
Grade 4 >10.0 x ULN	1 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.0)
<b>TOTAL (grade 3/4)</b>	<b>7 (3.4)</b>	<b>16 (3.9)</b>	<b>10 (2.4)</b>
<b>Total bilirubin:</b>			
Grade 3 >2.5 to 5.0 x ULN	8 (3.9)	29 (7.1)	21 (5.0)
Grade 4 >5.0 x ULN	3 (1.5)	4 (1.0)	3 (0.7)
<b>TOTAL (grade 3/4)</b>	<b>11 (5.3)</b>	<b>33 (8.1)</b>	<b>24 (5.7)</b>

\* Patients with at least one on-drug follow-up assessment

MOTIVATE 1 and 2 – Week 24

van der Ryst E, et al. 4th IAS 2007; Poster WEPEB115LB<sub>26</sub>

Como podéis ver en estos resultados según la compañía no parece que maraviroc sea un fármaco especialmente hepatotóxico.

FEAT: como representantes de la comunidad de afectados por el VIH/SIDA FEAT tiene una gran preocupación por el tema de la coinfección de VIH y hepatitis víricas, en concreto el VHC dada su alta prevalencia en nuestro país. Agradecemos a la compañía la inclusión de personas coinfectadas en los diferentes estudios que ya están en curso, pero ha pensado pfizer en hacer estudios con pacientes con grados de fibrosis F2 o superior.

PFIZER: como norma general las compañías farmacéuticas no quieren entrar en escenarios de estudios con pacientes con insuficiencia hepática. A nivel nacional se hacen estudios de cohortes, retrospectivos..... pero estudios prospectivos, centrados en pacientes con daño hepático, realmente la compañía no se lo ha planteado como tal. Lo que si se ha planteado es que dentro del acceso expandido es realizar un seguimiento de seguridad con pacientes coinfectados se identificarán al principio del estudio esos pacientes.

FEAT: si el muestreo de personas es bajo y en cambio existe una gran cantidad de población con grados de fibrosis hepática F2 o superior, la comunidad no podría apoyar un fármaco que no ha tenido en cuenta en su desarrollo a toda esa cantidad de personas.

PFIZER: La compañía no lo ha considerado hasta el momento, lo que no quiere decir que la puerta este cerrada.

Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT)

Reunión con Pfizer 20-9-07

[www.feat-vih.org](http://www.feat-vih.org)

FEAT: epidemiología nos presenta datos contundentes de que en España y en el sur de Europa hay una prevalencia muy grande de personas coinfectadas, en cambio las compañías farmacéuticas continúan realizando sus estudios sin tener en cuenta esta realidad. Es nuestro deber recomendar a pfizer que debe tener en cuenta esta realidad y tomar una actitud más proactiva. Desde Feat somos conscientes que este es un tema que tradicionalmente ha sido desdeñado por casi todas las compañías desarrolladoras de antirretrovirales, y es deber de todos cambiar esta tendencia. Además deben ser conscientes que en la práctica clínica los médicos miran mucho que medicamento antirretroviral prescribir a personas coinfectadas o con insuficiencia hepática.

PFIZER: el hecho de que en este momento la compañía no tenga en la actualidad este tema encima de la mesa no quiere decir que no se vaya a hacer.

FEAT: sería conveniente que la compañía no dijera "estamos abiertos" a vuestras sugerencias, si no que realmente afirmara que es necesario ahondar en este tema y recomendar a los investigadores a que se realicen estudios en personas coinfectadas.

El que haya sido un error histórico no vale.

PFIZER: somos conscientes que debemos hacerlo desde aquí. Y ser España la que genere este tipo de estudios.

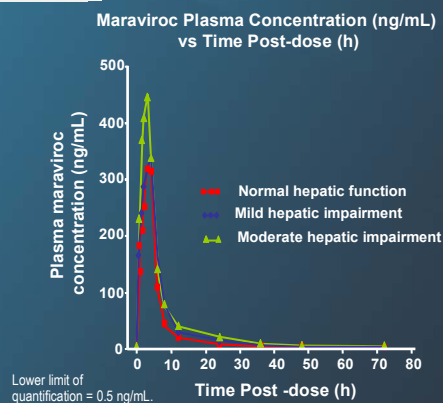
FEAT: el escenario es aun más grande.... El sur de Europa.

PFIZER: si lo organizamos aquí con los investigadores españoles seguramente se irá más rápido. Se puede colaborar con Italia....que tiene también buenos investigadores.

PFIZER: aunque Maraviroc no ha sido estudiado en sujetos coinfectados, si tenemos un ensayo clínico en voluntarios sanos con insuficiencia hepática, los datos comunicados de este ensayo revelan que MVC es seguro en esta población. Durante el próximo EACS de Madrid, se comunicaran los datos del subanálisis en sujetos coinfectados VIH-VHC incluidos en los ensayos MOTIVATES.

## Pharmacokinetic, Safety, and Tolerability of Maraviroc in Hepatic Impairment

- Open, parallel-group, single oral dose study of pharmacokinetics, safety, and tolerability
- Study population:
  - HIV-negative
  - Mild (Child Pugh A) or Moderate Hepatic Impairment (Child Pugh B)
  - Subjects with Normal Hepatic Function
- N= 24; 3 groups of 8 subjects
- In patients with moderate hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function:
  - Higher mean  $AUC_{last}$  (25% with mild impairment, 46% higher with moderate impairment)
  - Higher mean  $C_{max}$  (11% mild impairment, 32% moderate impairment)
  - Decreased Cl/F with increasing hepatic impairment
- A single oral dose of 300 mg MVC was safe and well tolerated by all subjects



Abel S, et al. 8th Int Wkshp Clin Pharm HIV Ther 2007. Abstract 8

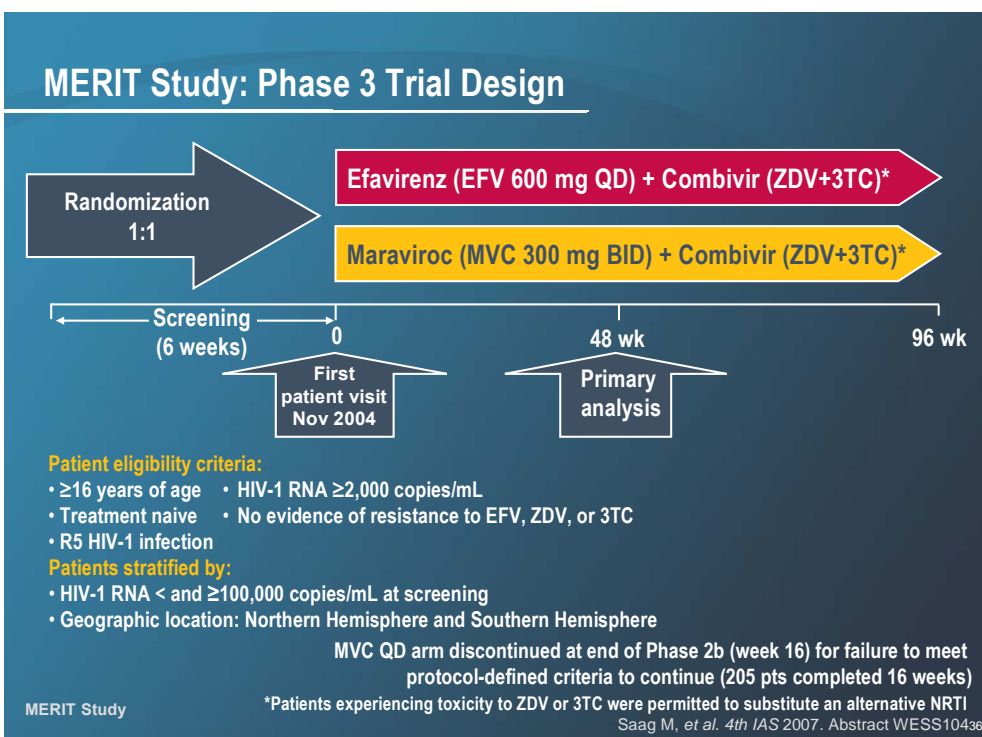
5

## 4. ESTUDIO MERIT

## Use of Maraviroc in Treatment-Naive Patients With R5 HIV-1

MERIT Trial: 48-Week Primary Analyses

Pfizer: es un estudio de no inferioridad de maraviroc frente a efavirenz, Sustiva®.



FEAT: ¿es este el protocolo 1026?

PFIZER: si. Según los datos que os presentamos maraviroc, celsentri® no ha demostrado la no inferioridad frente a efavirenz, sustiva® ambos tomados junto a combivir®

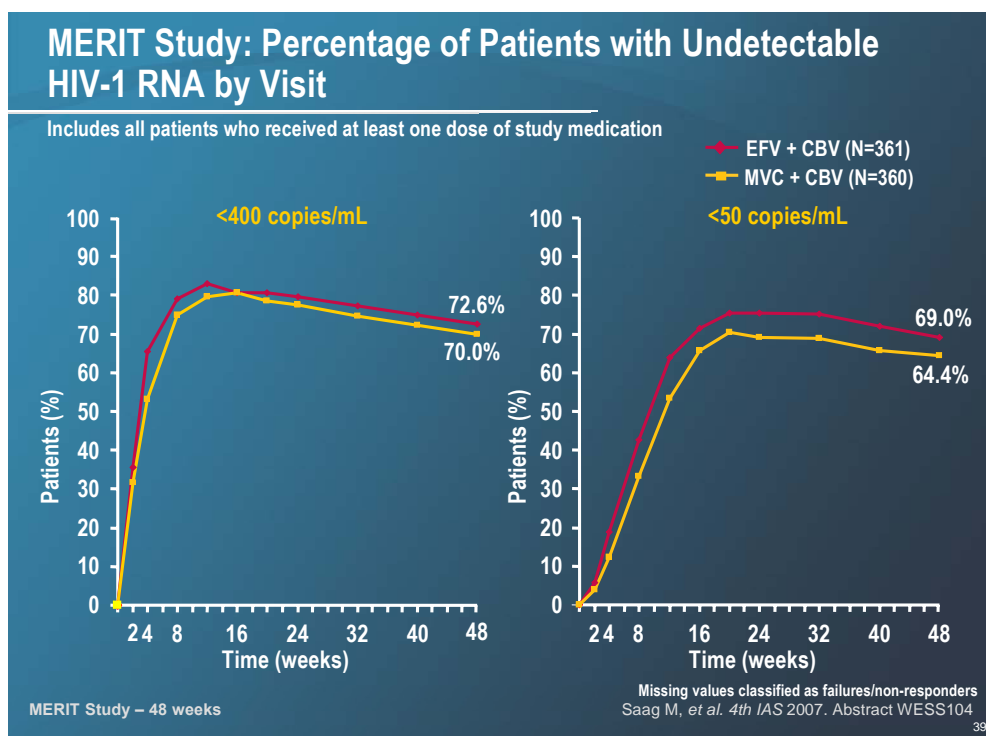
### MERIT Study: Summary of Discontinuations Through 48 Weeks

Includes all patients who received at least one dose of study medication

Reason for discontinuation	EFV + CBV N=361	MVC + CBV N=360
All, n (%)	91 (25.2)	97 (26.9)
Adverse event, n (%)	49 (13.6)	15 (4.2)
Lack of efficacy, n (%)	15 (4.2)	43 (11.9)
Other reason, n (%)	9 (2.5)	14 (3.9)
Withdrew consent or lost to follow-up, n (%)	18 (5.0)	25 (6.9)

MERIT Study – 48 weeks Saag M, et al. 4th IAS 2007. Abstract WESS104<sub>38</sub>

PFIZER: como se observa en la diapositiva anterior aunque el número de abandono debido a efectos adversos fue mayor en el brazo de Efavirenz, en cambio el número de abandonos por falta de eficacia fue mayor en el de Maraviroc (11.9) frente a (4.2)

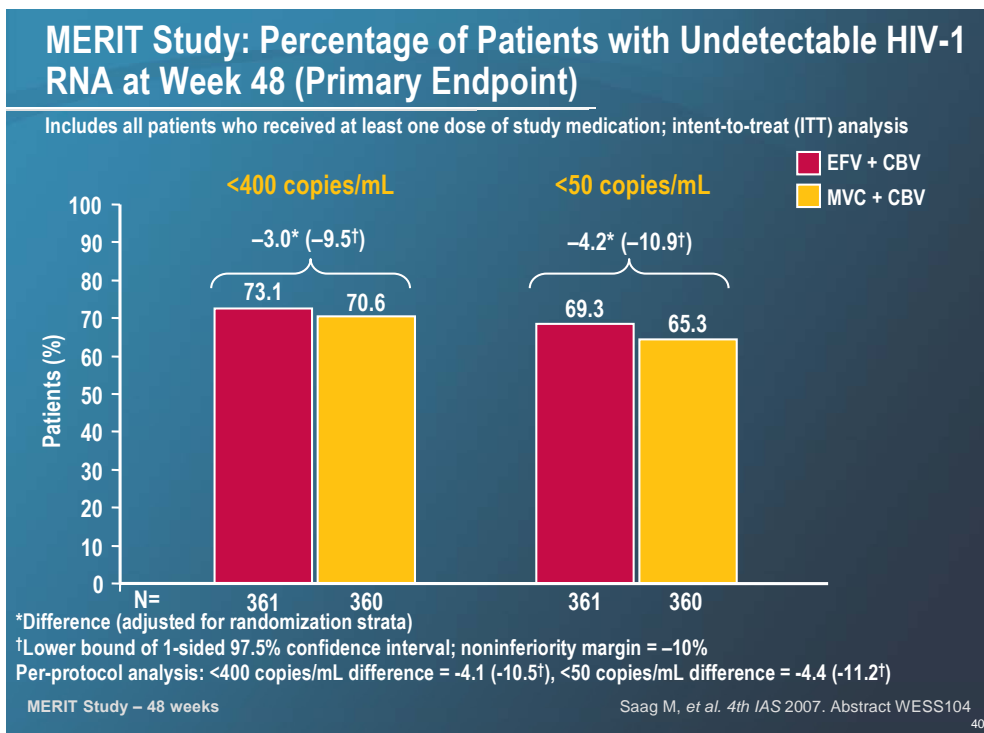


Además el número de personas en el estudio que mantuvieron una carga viral por debajo de 50 copias/ml a la semana 48 fue menor en el brazo de Maraviroc que en el de Efavirenz.

FEAT: ¿era un estudio regulado? ¿Se va a repetir el estudio? Con estos datos de eficacia comparándolos con una de las combinaciones "gold standard" actuales como piensa la compañía que se va a conseguir la aprobación para naïve?

PFIZER: habría que puntualizar algunas cosas. En este estudio se ha demostrado que el fármaco funciona, lo único que no se ha logrado es demostrar la no inferioridad frente a efavirenz. Habría que pensar como serían los resultados si el diseño de este estudio hubiera sido diferente utilizando Truvada® en lugar de Combivir® en ambos brazos.

Estos datos están siendo evaluados por la EMEA y la FDA. Con la pregunta clara de si los datos son suficientes para un registro del producto en naïve. La compañía tiene claro que seguirá el estudio a 96 semanas... la respuesta depende de las agencias reguladoras.



PFIZER: el margen en el intervalo de confianza que se pactó a priori entre la compañía y las agencias reguladoras para demostrar la no inferioridad de maraviroc frente a efavirenz en combinación con Combivir® fue del 10%, como podéis ver en la diapositiva anterior se estuvo cerca pero no se logró ese 10% pactado de antemano.

FEAT: nosotros como ciudadanos le pedimos a la EMEA coherencia en su toma de decisiones. Si la diferencia entre intervalos de confianza se ha establecido que no puede ser superior a 10 por ciento, o no le da la aprobación a la compañía para tratamiento en personas naïve o le dice que haga el estudio con otro diseño. No vale el que haya raspado el 10%

PFIZER: en unos meses os podremos decir.

Como resumen final sobre el estudio Merit presentamos las siguientes diapositivas:

## MERIT Study: Summary of 48-Week Primary Analyses (1)

- The percentage of subjects discontinuing from the study prior to Week 48 was similar in the MVC (26.9%) and EFV (25.2%) arms
  - The rate of discontinuation due to lack of efficacy was higher with MVC (11.9%) than with EFV (4.2%)
  - The rate of discontinuation due to adverse events was lower with MVC (4.2%) than with EFV (13.6%)
- Based on the pre-planned statistical analysis (noninferiority margin of –10%), MVC was:
  - Noninferior to EFV based on <400 copies/mL endpoint (70.6% vs 73.1%)
  - But not the <50 copies/mL endpoint (65.3% vs 69.3%)
- CD4+ cell count increases were higher in patients receiving MVC compared to EFV (+170 vs +144 cells/mm<sup>3</sup>)

MERIT Study – 48 weeks

Saag M, et al. 4th IAS 2007. Abstract WESS104  
49

## MERIT Study: Summary of 48-Week Primary Analyses (2)

- Fewer patients experienced grade 3 or 4 adverse events in the MVC arm than in the EFV arm
- Fewer patients experienced Category C events in the MVC arm (n=6) than in the EFV arm (n=12)
  - The incidence of AIDS-defining malignancies and malignancies in general was lower in the MVC arm than in the EFV arm
- Grade 3/4 transaminase elevations were infrequent and occurred at a similar rate in the two treatment arms
- Median lipid increases from baseline were greater in the EFV arm

MERIT Study – 48 weeks

Saag M, et al. 4th IAS 2007. Abstract WESS104  
50

El porcentaje de personas que abandonaron el estudio antes de la semana 48 fue similar en ambos brazos (26.9%) MVC frente a (25.2%) EFV, pero en cambio el abandono debido a falta de eficacia fue mayor en el grupo que tomaba MVC (11.9%) frente a (4.2%) del grupo de EFV.

Basándose en el análisis estadístico previamente consensuado de un margen de -10% para demostrar la no inferioridad de MVC frente a EFV éste no se cumplió para una carga viral inferior a 50 copias/ ml.

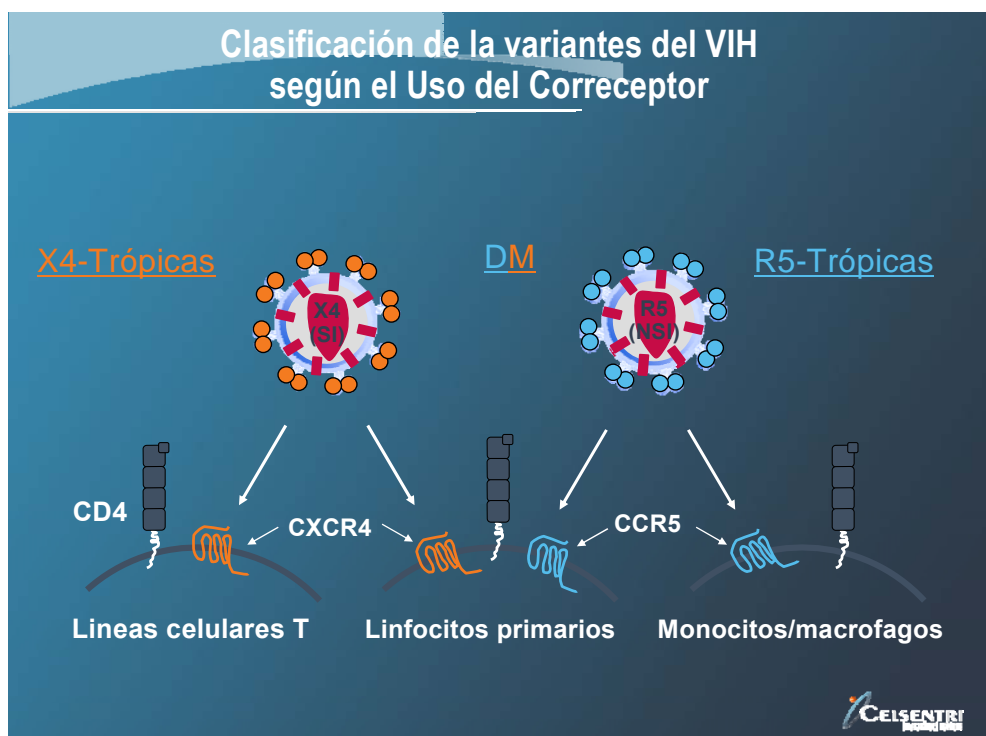
El aumento de células CD4 fue mayor en el grupo de personas que recibieron MVC comparado a EFV (+170 vs. +144 cel. /mm<sup>3</sup>)

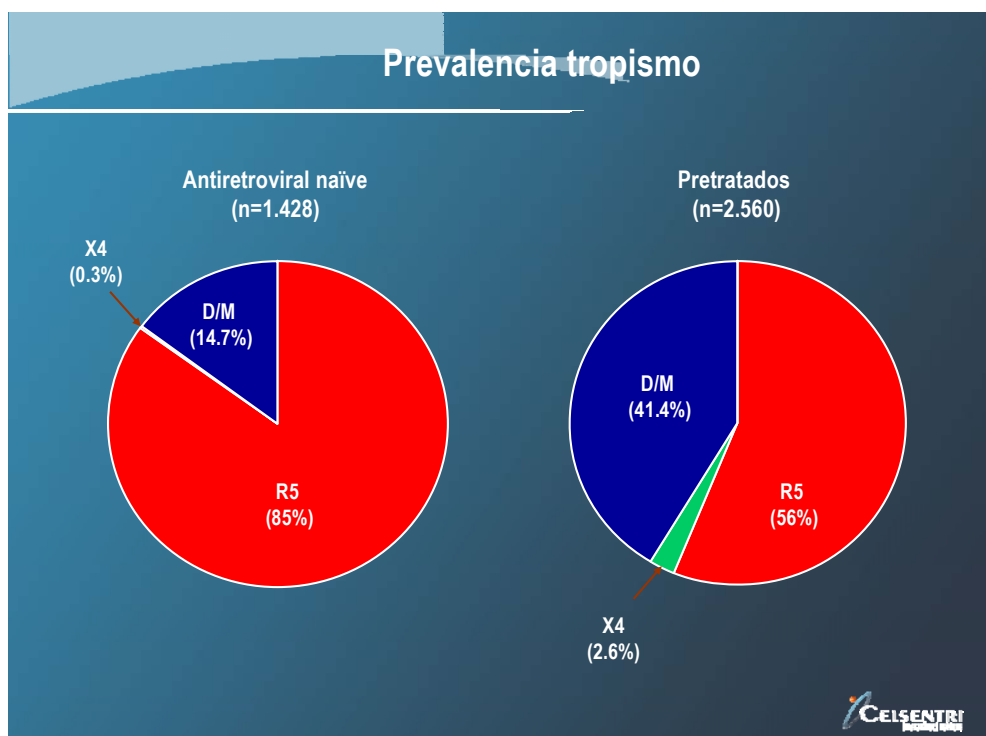
El aumento medio de lípidos fue mayor en el brazo de EFV

Elevaciones de grado 3 / 4 de las enzimas hepáticas fue infrecuente en ambos brazos del estudio.

Pocos pacientes experimentaron efectos adversos de categoría C, siendo el número menor en el brazo de MVC que en el de EFV (6 personas frente a 12)

## 5. CUESTIONES RELATIVAS AL TROPISMO VIRAL, CAMBIO DE TROPISMO, TROPISMO DUAL Y MIXTO





Como se puede observar en las diapositivas anteriores existen dos variantes del VIH según el uso del correceptor, variantes R5 y variantes X4. Las variantes R5 son más comunes en personas naïve en cambio formas X4 y/o duales, mixtas son más frecuentes en personas pre tratadas.

FEAT: nos gustaría conocer datos sobre el cambio de tropismo R5 a X4 en personas que fracasan a maraviroc.

PFIZER: se da en un 8 por ciento. Cuando se volvieron a estudiar las muestras se vio que en realidad el resultado inicial que había dado el laboratorio de que eran virus R5 era falso, eran virus duales o mixtos; la técnica lo identificó en principio como R5, pero en realidad eran R5 borderline.

FEAT: en el pasado ICAAC de Chicago se presentaron datos de que un tanto por ciento de pacientes que fracasaron maraviroc se debió a que la prueba de determinación de tropismo falló y los identificó como R5 y no era así.

PFIZER: estas personas no deberían haber sido incluidas en el estudio; eran falsos R5

FEAT: a las personas que se les retiró maraviroc y que al parecer tenían población viral X4 revirtieron posteriormente a R5, se piensa que todas las poblaciones podrían ser en realidad mixtas, ¿qué opina PFIZER al respecto?

PFIZER: puede ser que se tenga varias cepas, alguna predominante y por alguna razón esa cepa escondida cambia. Si eso ocurre evidentemente es por fracaso del tratamiento. ¿Qué es lo correcto, pues no lo sabemos en realidad?

Necesitamos otras técnicas diagnosticas que tengan más certeza en decir si ese virus es R5 puro o no; en los ensayos MOTIVATE todos los pacientes que fracasaron eran en realidad duales o mixtos.

FEAT: lo que nos preocupa a nosotros es que en algún momento en todas las poblaciones haya presencia de subpoblaciones y se podría especular que la eficacia de maraviroc podría estar limitada en el tiempo al ser solo activo frente a cepas R5. Habrá que ir más allá de los estudios a 48 semanas para confirmar que el medicamento sigue siendo igual de efectivo con el paso del tiempo.

PFIZER: los MOTIVATE están diseñados a 96 semanas y se está valorando en realizar una extensión aún mayor en el tiempo, PFIZER tiene previsto una extensión a 5 años de seguimiento siempre que el sujeto este de acuerdo... Para ese cambio de tropismo hay varias teorías...

Por ejemplo:

Que estés expuesto a maraviroc en monoterapia por pequeños periodos de tiempo

Que estés expuesto a maraviroc en monoterapia por largos periodos de tiempo.

Habría que acumularse muchas mutaciones para que este escenario se produjera. Hay que desarrollar técnicas para detectar ese cambio de tropismo.

FEAT: pero no es lo mismo que haya un cambio de tropismo por cambio de dominancia que por cuasi especies que no se detectaron al principio.

PFIZER: hay siempre que partir de que maraviroc forma parte de una terapia combinada activa para la persona y que está consiguiendo inhibir completamente la replicación viral.

FEAT: hay estudios que ponen de manifiesto que la prevalencia de virus R5 es mayor en personas con recuentos de CD4 superiores a 150 y que virus X4 son más frecuentes en personas con inmunosupresión más severa.

PFIZER: parece ser que lo que queda claro es que si el paciente es naïve y con buena situación inmunológica su tropismo es R5 y si el paciente está muy fuertemente pre tratado y con mala situación inmunológica la especie predominante es la X4.

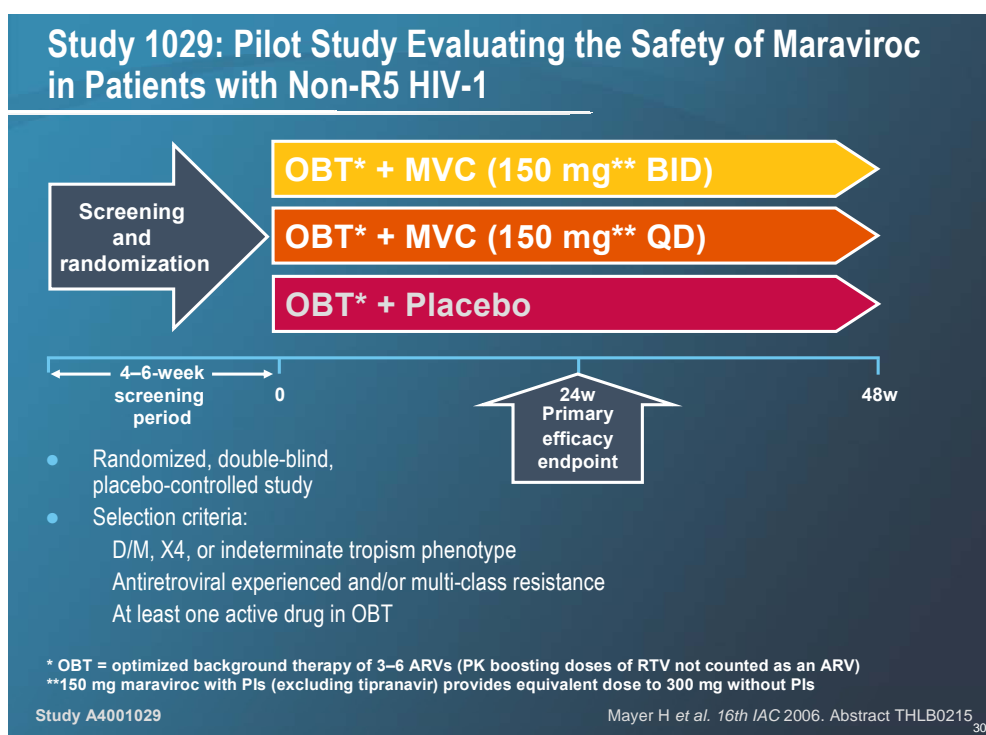
Hay que tener en cuenta que en los ensayos MOTIVATE estamos incluyendo personas con un número de CD4 aproximadamente de 150 , con el paso de tiempo se produce mejoría en sus recuentos de CD4, por lo que se produciría

un cambio de tropismo dominante en el tiempo. Explicar estos factores es muy importante para la compañía.

FEAT: ¿habéis hecho estudios de tropismo basándose en la etnia?

PFIZER: se hizo un subestudio separando a los pacientes por hemisferios y según dichos resultados parece ser que el tropismo R5 sería más prevalente en el hemisferio norte que en el sur. Pero dichos datos hay que tomarlos con cautela.

Pfizer pasa a ofrecer a Feat datos sobre el Estudio 1029, estudio pivotal que evalúa la seguridad de Maraviroc en personas con virus no R5



Como resumen de dicho estudio cabría destacar:

## Study 1029: Summary

- Over 24 weeks, in treatment-experienced patients with D/M HIV-1 and advanced disease:
  - MVC + OBT did not demonstrate superior reductions in HIV-1 RNA compared to placebo + OBT
  - MVC + OBT was associated with greater increases in CD4+ cell count than placebo + OBT
  - Patients receiving MVC + OBT were more likely to fail with D/M or X4 HIV-1 than those receiving placebo + OBT
    - ◆ However, patients treated with MVC + OBT who had D/M or X4 HIV-1 at treatment failure had increases in CD4+ cell count consistent with the overall MVC-treated population

Study A4001029 – Week 24

Mayer H *et al.* 16th IAC 2006. Abstract THLB0215.

33

El descenso de carga viral no se produjo como en los estudios MOTIVATE pero en cambio si que hay aumento de cd4. Desde Pfizer queremos transmitir un mensaje de tranquilidad ante este escenario. El fármaco en este estudio se ha usado asumiendo que en un individuo no R5 la efectividad antiviral no será igual a la de un individuo R5 pero que aún así habrá recuperación inmunológica; además el fármaco es seguro.... Pero no es nuestra recomendación de uso ni la del producto. Aún así algunos clínicos nos están pidiendo el fármaco para pacientes no R5 porque piensan que a la luz de estos datos que indican una cierta recuperación inmunológica (que no supresión virológica) algunos de sus pacientes podrían beneficiarse de ese aumento de cd4, pero la compañía se lo ha negado porque no es la indicación del producto el ser utilizado en personas con tropismo no R5.

FEAT: ¿Se trata de un uso como si se tratara de un inmunoestimulador?

PFIZER: exactamente. A pesar de ser pacientes con tropismo dual o mixto o X4 al tener un estado inmunológico comprometido algunos investigadores consideran que es beneficioso, lo quieren utilizar, pero como el fármaco aún no está comercializado, la recomendación de pfizer no es ésta. Sabemos que no le va a hacer daño, pero no es nuestra recomendación para este sujeto.

Abajo reproducimos más datos sobre el estudio 1029

## Study 1029: Study Population

Randomized: N=190 Treated: N=186	Placebo + OBT n=62	MVC QD + OBT n=63	MVC BID + OBT n=61
Mean age (years), (range)	44.6 (23–65)	42.7 (16–59)	42.5 (16–62)
Female, n (%)	9 (14.5)	10 (15.9)	6 (9.8)
Race, n (%)			
- White	40 (64.5)	46 (73.0)	44 (72.1)
- Black	18 (29.0)	17 (27.0)	13 (21.3)
- Other	4 (6.5)	0 (0)	4 (6.6)
Tropism, n			
- X4	2	2	4
- R5	0	1	0
- NP/NR	2	3	5
- D/M	58	57	52
← Patients with D/M HIV-1	n=58	n=57	n=52
CD4+ (cells/mm <sup>3</sup> )			
Mean	99	85	96
Median	42	40	43
(min, max)	(1.5, 650)	(1, 442)	(0, 615)
HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> c/mL)			
Mean	5.01	5.03	5.10
Median	5.10	5.10	5.17
(min, max)	(3.65, 6.15)	(3.43, 5.94)	(3.61, 6.67)

D/M = dual/mixed tropic; NP/NR = not phenotyped or not reported; c/mL = copies/mL

Study A4001029

Mayer H, et al. 16th IAC 2006. Abstract THLB0215

31


### 5.1 Determinación del Tropismo Viral

**Trofile™ - Monogram's Tropism Assay**  
*The Only Validated Tropism Test*

Diagnostic Features	
Test Processing	Phenotypic
Testing location	San Francisco, US
Shipping requirements	Dry Ice
Turn-Around Time	24 -28 days*
Sensitivity	Requires HIV RNA $\geq$ 1000 copies/ml
Clinically Validated	Yes @ $\geq$ 1000 copies/ml

\* Based on solutions designed thus far

◆ Confidentiality guaranteed; secure reporting systems for results used.

 **CONFIDENTIAL** 12

Test de tipo fenotípico, Trofile®, que en la actualidad es propiedad en exclusiva de Monogram.

Recientemente la compañía Monogram ha comentado la posibilidad de comercializar el test en Estados Unidos....

Pfizer no tiene acuerdo de exclusividad con Monogram, hasta ahora se ha utilizado porque es el único test validado. La aprobación por parte de la FDA y de la EMEA ha sido a partir de los datos de los ensayos clínicos en los que se ha utilizado este test.

Monogram ha hecho provisión logística para que éste sea asequible en cualquier lugar del país (España)

Pfizer esta trabajando en otro tipo de test, fenotípicos y genotípicos para determinar virus R5 y X4 basados en técnicas de PCR (mucho más accesibles) pero que puede tardar su tiempo (1 año o así) para dar una alternativa al test de Monogram.

Pfizer asume como parte de su responsabilidad el desarrollar estos test alternativos y hay varias compañías trabajando para pfizer en el desarrollo de test alternativos al de Monogram.

FEAT: Tenemos algunas reservas relativas a la fiabilidad actual del test. Entre la extracción de la muestra y la disponibilidad de resultados hubo un periodo de tiempo aproximado de 6 semanas en los que los resultados podrían haber variado. Este tiempo se puede incluso alargar en la clínica diaria. Nos

preocupa el que vayamos a tener en España un medicamento para personas pre tratadas en el que un número no desdeñable de dichas personas estén tomando un medicamento no activo para ellas en realidad. Cuando hablamos de personas con pocas alternativas por ejemplo: Raltegravir + Maraviroc; y el resultado del test de tropismo no fuera el adecuado, estaríamos haciendo fracasar también Raltegravir. Sabiendo que esta situación de momento es difícil de cambiar, esta pensando la compañía en hacer algún tipo de actitud educativa con los facultativos para el correcto manejo de Maraviroc y el test de tropismo

PFIZER: Hay un compromiso por parte de Pfizer con la EMEA de que cualquier hospital de España pueda tener acceso rápido a la prueba de tropismo. Facilitar al médico el acceso al test.

FEAT: Pero se va a educar al clínico sobre este test.

PFIZER: Si, hay programas educativos ya realizados. Como extraer y conservar la muestra, como enviarla y qué hacer si los resultados son R5 o X4

Además desde Pfizer queremos decir que el margen de error es bajo.

En un 5-8% de casos ha habido cambio de tropismo durante la espera de los resultados, pero esto no ha supuesto para el paciente ningún problema añadido aparte de que el fármaco no ha funcionado.

FEAT: como en la actualidad las muestras de sangre han de ser transportadas a Estados Unidos para la realización del test de tropismo, nos gustaría saber si están asegurados los datos de confidencialidad del paciente cuando su sangre llega a EEUU

PFIZER: la responsabilidad es del clínico y de Monogram. Se piden 3 formas de identificar la muestra: nombre de medico, nombre de hospital y un consecutivo (pueden o no poner iniciales y año de nacimiento...) en la actualidad no ha habido perdida de muestras... pero estamos moviendo un numero pequeño de muestras. Pfizer no interviene en el proceso de la toma de muestras. Solo hace falta un frasco de suero a -20 grados. El resultado no se envía a Pfizer, se envía directamente al medico. Monogram se lo manda al investigador. El papel de Pfizer es que todo este proceso no suponga una dificultad ni para el médico ni para el paciente. Nuestra labor es facilitar la logística y asumir el coste.

FEAT: ¿Tiene intención Monogram de abrir algún centro en Europa para que las pruebas de tropismo no tengan que viajar a EEUU y sean también más baratas?

Pfizer: Monogram no lo tenía contemplado, pero como Pfizer está trabajando en la logística y en la búsqueda de alternativas, Monogram lo está valorando en la actualidad

FEAT: queremos volver a tratar el tema de la posible repetición de la prueba de tropismo. Se podría plantear Pfizer la posibilidad de que al menos a los primeros pacientes si que se les vuelva a repetir la prueba de tropismo

PFIZER: no porque los fallos en la detección de tropismo en el MOTIVATE 1 fue del 8 % y en el motívate 2 del 5.4% son pequeños.

Además si las muestras no han llegado bien Monogram contesta que el test no ha sido reportable.

Pfizer asume que es su responsabilidad solucionar este tema. La logística y la realización del test no va a ser un problema ni una preocupación ni para el medico ni para el paciente.

Actualmente la media en tener el resultado del test de tropismo es de 21 días a día de hoy pero la expectativa de Pfizer es que dentro de un año o año y medio estemos trabajando la prueba de tropismo de forma diferente a como lo hacemos hoy en día.

FEAT: según el test actual, Trofile™ ¿la afinidad depende de la carga viral?

PFIZER: Si, actualmente la técnica funciona a partir de 1000 copias, ahora ha bajado a la ventana de 500 y ahora ya es capaz de detectar a partir de esa cantidad. Si el paciente está indetectable no se puede realizar con éxito la prueba de tropismo de Trofile™

FEAT: ¿Es más fiable a mayor CV?

PFIZER: pensamos que no, pero no lo podemos asegurar. La técnica lo que ha hecho es hacerse más sensible. No debería ser más fiable a más CV, debería ser lo mismo.

FEAT: Monogram es la responsable de esa muestra, ¿hay seguridad de que esa prueba se va a utilizar para el test de tropismo y no va a ser utilizada de cualquier otro modo?

PFIZER: en el entorno del ensayo clínico está garantizado. En la práctica clínica no sabemos como se va a desarrollar esta seguridad. Probablemente en la práctica clínica tendrá que firmarse un consentimiento.

## **6. CUESTIONES RELATIVAS AL PRECIO**

FEAT: ¿Cual es el coste actual de esta prueba?

Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT)

Reunión con Pfizer 20-9-07

[www.feat-vih.org](http://www.feat-vih.org)

PFIZER: es muy variable. Se paga en dólares, depende también de la mensajería.... Pfizer asumirá el coste de la prueba y del envío en España incluso después de la comercialización

FEAT: podríais comentarnos el precio del fármaco en EEUU

PFIZER: alrededor de 28 \$ día pero se sabrá exactamente en una semana aproximadamente. Pero la realidad es diferente en cada país.

FEAT: ¿Puede ser la razón de no hacer una segunda prueba el que el precio de la realización de ésta la asume Pfizer?

PFIZER: no, incluso si el clínico considerara que es necesaria una segunda prueba pues no habría ningún problema por nuestra parte, el criterio clínico es el que prevalece.

## 7. PAE EN ESPAÑA

### Previsiones y calendario

---

Escenario inicial

- *Número de centros: 35*
- *Periodo de reclutamiento: Junio 2007-3Q2008 (16 meses)*
- *Número de pacientes: 10*

Escenario actual

- *Número de centros: 50*
- *Periodo de reclutamiento: Junio 2007-Mayo 2008 (11 meses)*
- *Número de pacientes: 350 best scenario (6-8 pacientes/centro)*

52

### 7.1 Listado de centros participantes

Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT)  
 Reunión con Pfizer 20-9-07  
[www.feat-vih.org](http://www.feat-vih.org)

## Centros participantes en el A4001050

Investigator Institution	Number	Status Main Monitor	% Rct.	Plan.	Enroll.	Rndz.	Ong.	Comp.	Disc.	Initiation Visit	First Subject Enrolled	Last Subject Enrolled	Last Subject Completed	Visit Close
VICENTE SORIANO HOSPITAL CARLOS III	1330	PROPOSED RIPOLES Piquer, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P 18-jun-07 A	20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
JOSE RAMON ARRIBAS HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ	1331	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P 08-jun-07 A	15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
FEDERICO PULIDO ORTEGA HOSPITAL 12 DE OCTUBRE	1332	PROPOSED RIPOLES Piquer, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P 18-jun-07 A	20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
CRISTINA SARRIA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA	1333	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P 08-jun-07 A	15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
SANTIAGO MORENO HOSPITAL RAMON Y CAJAL	1335	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P 08-jun-07 A	15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
PERE DOMINGO PEDROL FUND. DE GEST. SANITARIA DE L' HOSPITAL DE LA STA. CREU I SANT PAU	1336	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 15-jun-07 A	01-jul-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
BONAVENTURA CLOTET SALA H. UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUIGL	1337	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 15-jun-07 A	01-jul-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
JOSE GATELL HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL DE BARCELONA	1338	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 15-jun-07 A	15-jun-07	31-jul-08	10-jun-08	01-sep-08
JOSE LOPEZ ALDEGUER HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE	1339	PROPOSED TARAZAGA, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 01-jun-07 A	15-jun-07	10-sep-08	19-dic-08	31-ene-09
FELIX GUTIERREZ HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE	1340	PROPOSED TARAZAGA, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 01-jun-07 A	15-jun-07	10-sep-08	19-dic-08	31-ene-09
ANTONIO RIVERO HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA	1342	PROPOSED RIPOLES Piquer, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P 18-jun-07 A	20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08

53

## Centros participantes en el A4001050

Investigator Institution	Number	Status Main Monitor	% Rct.	Plan.	Enroll.	Rndz.	Ong.	Comp.	Disc.	Initiation Visit	First Subject Enrolled	Last Subject Enrolled	Last Subject Completed	Visit Close
FERNANDO LOZANO DE LEON COMPLEJO HOSPITALARIO NUESTRA SENORA DE VALME	1343	PROPOSED RIPOLES Piquer, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P 18-jun-07 A	20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
FRANCISCO RODRIGUEZ-ARRONDO HOSPITAL DONOSTIA DONOSTIA OSPITALEA	1344	PROPOSED RIPOLES Piquer, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P 18-jun-07 A	20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
KOLDO AGUIRRIBENGOA IBARGUREN HOSPITAL DE CRUCES	1345	PROPOSED RIPOLES Piquer, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P 18-jun-07 A	20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
DANIEL PODZAMCZER HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE	1459	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 15-jun-07 A	01-jul-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
ENRIC PEDROL HOSPITAL GENERAL DE GRANOLLERS	1460	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 15-jun-07 A	01-jul-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
JORGE CARMENA HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET	1461	PROPOSED TARAZAGA, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 01-jun-07 A	15-jun-07	10-sep-08	19-dic-08	01-ene-09
ENRIQUE ORTEGA CONSORCIO HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA	1462	PROPOSED TARAZAGA, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 01-jun-07 A	15-jun-07	10-sep-08	19-dic-08	31-ene-09
MARIA JOSE GALINDO HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO	1463	PROPOSED TARAZAGA, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 01-jun-07 A	15-jun-07	10-sep-08	19-dic-08	31-ene-09
JOAQUIN PORTILLA HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE	1464	PROPOSED TARAZAGA, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 01-jun-07 A	15-jun-07	10-sep-08	19-dic-08	31-ene-09
HERNANDO KNOBEL HOSPITAL DEL MAR	1465	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P 15-jun-07 A	01-jul-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
JUAN BERENGUER HOSPITAL GENERAL GREGORIO MARAÑON	1476	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P 08-jun-07 A	15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08

54

## Centros participantes en el A4001050

Investigator Institution	Number	Status Main Monitor	% Rct.	Plan.	Enroll.	Rndz.	Ong.	Comp.	Disc.	Initiation Visit	First Subject Enrolled	Last Subject Enrolled	Last Subject Completed	Visit Close
CARLOS BARRIOS HOSPITAL DE MOSTOLES	1477	PROPOSED RIPOLLES PIGUER, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	18-jun-07 20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
CELIA MIRALLES COMPLEJO HOSPITALARIO YERBALES	1478	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	08-jun-07 15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
MELCHOR RIERA HOSPITAL SON DURETA	1480	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	15-jun-07 01-jul-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
JORGE PARRA HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO	1481	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	08-jun-07 15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
RAFAEL RUBIO GARCIA HOSPITAL 12 OCTUBRE	1483	PROPOSED RIPOLLES PIGUER, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	18-jun-07 20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
ALFONSO DEL ARCO HOSPITAL COSTA DEL SOL	1489	PROPOSED RIPOLLES PIGUER, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	18-jun-07 20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
JESUS SANTOS HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA	1491	PROPOSED RIPOLLES PIGUER, BLANCA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	18-jun-07 20-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
MARIA DEL MAR ALONSO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS	1518	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	08-jun-07 15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
JUAN PASQUAU LLAÑO HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES	1519	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	08-jun-07 15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
ARTURO PRIETO HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA	1520	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	08-jun-07 15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
MAURICIO TELENTI HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS	1530	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	08-jun-07 15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08
JOSE ALBERTO TERRON HOSPITAL GENERAL DE JEREZ DE LA FRONTERA	1535	PROPOSED MARTIN SANCHEZ, GEMA	0%	10	0	0	0	0	0	P A	08-jun-07 15-jun-07	15-abr-08	10-jun-08	01-sep-08

55

## Centros participantes en el A4001050

JUAN SANTAMARIA HOSPITAL DE BASURTO	1614	PROPOSED LÓPEZ QUEECUTY, MARÍA JOSE	0%	0	0	0	0	0	0					
AMAT-JOAQUIM ORTI LLAVERIA HOSPITAL DE TORTOSA VERGE DE LA CINTA	1615	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	0	0	0	0	0	0					
MARIA BELEN DE LA FUENTE GARCIA HOSPITAL DE CABUEÑES	1616	PROPOSED LÓPEZ QUEECUTY, MARÍA JOSE	0%	0	0	0	0	0	0					
JUAN FLORES CID HOSPITAL ARNAU DE VILANOVA	1617	PROPOSED MONTERO, MARTA	0%	0	0	0	0	0	0					
JAVIER URIZ AYESTARAN HOSPITAL DE NAVARRA	1618	PROPOSED LÓPEZ QUEECUTY, MARÍA JOSE	0%	0	0	0	0	0	0					
EUGENIO PEREZ GUZMAN HOSPITAL PUERTA DEL MAR	1619	PROPOSED LÓPEZ QUEECUTY, MARÍA JOSE	0%	0	0	0	0	0	0					

56

## Estado Actual

Hospital - Investigador	Screening	Randomizados
H. Ramón y Cajal – Santiago Moreno	8	3
H. La Fe – José López Aldeguer	3	0
H. Reina Sofía – Antonio Rivero	6	2
H. Germans Trias i Pujol – Bonaventura Clotet	2	0
H. de Bellvitge – Daniel Podzamczar	1	1
H. San Cecilio – Jorge Parra	1	1
H. del Mar – Hermando Knobel	1	0
H. U. De Canarias – Mª del Mar Alonso	1	0
H. Doce de Octubre – Federico Pulido	1	1
H. Costa del Sol – Alfonso del Arco	2	0
H. La Paz – Dr. Arribas	4	0
H. Donosti – Dr. Rodríguez Arrondo	7	0
H. C. de Santiago – Dr. Prieto	6	0
H. Virgen de la Victoria- Dr. Jesús Santos	1	0
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>8</b>

19 Septiembre 2007

57

FEAT: ¿Habéis tenido problema con el comité ético de algún hospital?

PFIZER: no, a veces con gerencia por la lentitud en firmar.

La compañía quiere tener cubiertos entre septiembre y octubre todos los hospitales

FEAT: en el PAE no hay centros de Aragón, nos parece sorprendente, es acaso debido a como habéis realizado el mapeo?

PFIZER: no, por parte de la compañía se ha intentado llegar a toda la geografía nacional, pero aunque se ha ofrecido a hospitales de Aragón, en concreto los de Zaragoza comentaron que el PAE les proporcionaba excesivo trabajo burocrático y largos períodos de gestiones con el comité ético para los pocos pacientes que tenían que podían beneficiarse del producto; en cualquier caso, dichos hospitales y cualquier otro que no participe en el PAE puede solicitar el fármaco como Uso Compasivo para cualquier paciente que su clínico considere Maraviroc como opción de tratamiento.

FEAT: ¿Hay pacientes en uso compasivo?

## Uso compasivo

- El **uso compasivo** sólo se proporcionará según valoración individual y bajo criterios estrictos. El paciente para el cual se solicita:
  - ◆ El centro no participa en el EAP
  - ◆ No tiene opción de un régimen de tratamiento adecuado sin maraviroc
  - ◆ Evidencia documentada de resistencia. También se considerarán los casos de intolerancia.
  - ◆ Está infectado por un virus R5
- No habrá protocolo para el uso compasivo, por lo que el médico/investigador será responsable de la obtención de la aprobación de la AEM.
- 12 solicitudes recibidas y **3 aprobadas**: Hosp. San Juan Alicante, Hosp. Carlos III, Hosp. Insular Gran Canaria.

59

PFIZER: en la actualidad hay 12 solicitudes, 4 en tratamiento, 6 en espera de que se le tome la muestra y el resto (2) en espera de los resultados del test de tropismo. Si el virus que presenta la persona no es R5, Pfizer no va a proporcionar maraviroc

FEAT: ¿Cuanto está tardando los resultados de la prueba de tropismo?

PFIZER: entre 20 y 23 días.

FEAT: recuperando una cuestión que quedó pendiente en la última reunión que tuvimos con vosotros, en cuanto al PAE, especificabais que no hubiera insuficiencia hepática. ¿Es así?

PFIZER: que la persona no tenga aumentadas las enzimas hepáticas 4 veces sobre el valor de referencia normal, en el caso de la función renal que el filtrado glomerular no sea inferior a 50 ml/min.

FEAT: ¿Se han incorporado las aportaciones que FEAT hizo al PAE?

PFIZER: Han sido incluidas las recomendaciones enviadas en el consentimiento informado

### 7.2 Aprobación

FEAT: ¿Para cuando esperáis el lanzamiento en España de Celsentri©?

PFIZER: Lo esperamos para Mayo 2008

## Registro y lanzamiento

### ESCENARIO OPTIMISTA:

- Aprobado por la FDA – 6 de agosto de 07
- Opinión CHMP: 19 de Julio 07
- Decisión Comisión: finales septiembre 07
- Aprobación local: Octubre 07
- Precio Abril 08 - **Lanzamiento Mayo 08**

61

## 8. INFORMACIÓN SOBRE RETIRADA EN ESPAÑA DE LOTES CONTAMINADOS DE NELFINAVIR, VIRACEPT®

## Viracept (nelfinavir)

- Pfizer tiene los derechos de comercialización de Viracept en US, Canadá y Puerto Rico, pero no es España, por lo que si surge alguna consulta al respecto Roche es el responsable de su comercialización.
- **INFORMACIÓN PARA USA/CANADÁ Y PUERTO RICO:**
- Viracept sigue estando disponible en los mercados en los que lo comercializa Pfizer para la mayoría de los pacientes. No obstante, se han hecho recomendaciones específicas sobre el uso de Viracept en las mujeres embarazadas y en los pacientes pediátricos.

62

Roche es el responsable del producto en España

Viracept sigue estando disponible en los mercados en los que lo comercializa Pfizer

FEAT: ¿Queríamos saber la situación actual en España?

PFIZER: Pfizer España no lo está manejando. Lo está manejando Pfizer internacional.

FEAT: Pfizer comentó la posibilidad de poder seguir produciendo el medicamento y que Roche lo importara para Europa.

PFIZER: Es una cuestión de Roche. La indicación que tenemos es remitir a Roche cualquier cuestión al respecto.

FIN DE LA REUNIÓN.

Informe Realizado por Diego García.