

**Acta de la reunión con Pfizer  
Madrid, Hotel NH Embajada  
4 de noviembre de 2005**

**Informe final no-confidencial elaborado por Juanse Hernández**

**Presentación de Pfizer:**

Elna van der Ryst  
Pfizer Global Research and Development

**Asistentes de Pfizer:**

Isabel Díaz López  
Médico de producto de Pfizer

José Fco. Alonso  
Jefe de producto de Pfizer

Mario Torbado  
Relaciones con los pacientes de Pfizer

**Miembros de FEAT:**

Xavier Franquet  
Udiarraga García  
Juanse Hernández  
Esther Inés  
Ana López Zúñiga  
Juan Carlos Pueyo  
Joan Tallada  
Marion Zibelli

Ramón Espacio  
Gonzalo Mazuela

**Modera la sesión**

Marion Zibelli

**Toman notas de la sesión**

Juanse Hernández  
Ana Zúñiga

## Nota aclaratoria

***El presente informe corresponde a la reunión que mantuvo FEAT con Pfizer el 4 de noviembre de 2005 en Madrid. El día 20 de noviembre, en el marco de la X EACS en Dublín, Irlanda, Pfizer anunció un posible caso de hepatotoxicidad en una persona que estaba participando en el ensayo de maraviroc para pacientes naive. El DSMB, el Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad, se reunió para analizar de nuevo los datos de seguridad y tomar una decisión al respecto, decisión que se produjo a principios de diciembre de 2005, según la cual el DSMB recomendaba la continuación de todos los ensayos introduciendo algunas correcciones en los protocolos. Dado que esta reunión fue anterior al caso de hepatotoxicidad con MVC, en este informe no aparece información ni datos al respecto.***

## Introducción

La moderadora explica el funcionamiento de la sesión. Además se comunica a Pfizer que se realizará un informe de la reunión, uno confidencial para los miembros de FEAT y otro no confidencial, que se distribuirá y se publicará en la página web de FEAT. Antes de su difusión definitiva, se pasará a la compañía para que ésta especifique las partes confidenciales.

Se guarda un minuto de silencio por las personas fallecidas a causa del VIH/SIDA.

Marion Zibelli da la bienvenida a Pfizer e invita a los asistentes a presentarse.

A continuación se pasa a firmar los acuerdos de confidencialidad.

### **MARAVIROC (MVC)**

Sumario de la presentación de Pfizer:


1. Revisión de datos en voluntarios sanos
2. Actualización Fase IIb/III (confidencial)
3. Acceso expandido (confidencial)

### **1. Revisión de datos en voluntarios sanos**

Más de 500 voluntarios sanos recibieron dosis simple o múltiple de maraviroc. El fármaco fue seguro y bien tolerado en dosis simple hasta 900mg, y en dosis múltiple hasta 300mg dos veces al día hasta 28 días. La diapositiva de la derecha muestra los efectos secundarios observados en las distintas dosis utilizadas y en el placebo.


**Maraviroc  
Overall Summary of Healthy Volunteer Data**

- >500 healthy volunteers have received single or multiple doses of UK-427,857
- Safe and well-tolerated in single doses up to 900 mg, and multiple doses up to 300 mg bid for up to 28 days
- Most frequent adverse events seen after multiple dosing were headache, asthenia, flatulence, dizziness, nausea
- Dose-limiting AE is postural hypotension (primarily at: 600 mg) which appears to be related to C<sub>max</sub>
- No evidence of QTc prolongation following single doses of ≤ 900 mg or multiple doses ≤ 1200 mg QD
- Dose of 100 mg BID achieve 24h plasma concentrations in excess of IC<sub>50</sub> at steady state



**Most Frequent Adverse Events – Treatment Related (Phase 1/2a MD)**

Adverse Event	Dose			
	Placebo	150 mg	300 mg	600-1200 mg
N (%)	111	109	60	61
Headache	17 (15)	19 (17)	12 (24)	18 (30)
Dizziness	7 (6)	6 (7)	5 (10)	27 (44)
Nausea	6 (5)	1 (1)	5 (12)	16 (26)
Asthenia	8 (7)	6 (6)	3 (6)	16 (26)
Flatulence	6 (5)	3 (3)	7 (14)	8 (13)
Rhinitis	1 (1)	2 (2)	2 (4)	14 (23)
Postural hypotension	1 (1)	0 (0)	0 (0)	14 (23)
Abnormal vision	2 (2)	1 (1)	1 (2)	12 (20)
Conjunctivitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (23)
Somnolence	3 (3)	0 (0)	0 (0)	12 (20)
Abdominal pain	3 (3)	1 (1)	2 (4)	7 (11)



Michalski M et al. 7<sup>th</sup> IAS 2005, abstract TuOa20.04

## Farmacocinética

Por la farmacocinética de MVC se espera que no tenga efectos sobre otros fármacos. Sin embargo, FEAT muestra su preocupación sobre el efecto de otros fármacos sobre maraviroc

MVC tiene una absorción rápida ( $T_{max}$ , 0,5-4 horas). Se metaboliza principalmente por el conjunto enzimático CYP3A4, lo que supone un ajuste de dosis: media dosis (150mg) cuando se utiliza conjuntamente con potentes fármacos inhibidores de la CYP3A4 (ej: IP o ketoconazol); doble dosis (600mg) cuando se utiliza conjuntamente con potentes fármacos inductores de la CYP3A4 (ej: efavirenz o rifampina).

Cuando se utiliza MVC con fármacos que se excretan renalmente (ej: tenofovir) no requiere ajuste de dosis (300mg)

MVC ni inhibe ni induce ninguna de las enzimas del citocromo P450.

Farmacocinética similar en todo un rango de pacientes (hombres y mujeres, pacientes y voluntarios)

**FEAT:** ¿Tenéis datos de farmacocinética en personas coinfectadas?

**Pfizer:** No tenemos datos en personas con insuficiencia o daños hepáticos hasta el momento. Las personas con VHC o VHB no se excluyen de los estudios, ya que se consideran parte de la población. Las personas con marcadores de fibrosis 2-3 se excluyen de los ensayos clínicos. En personas con insuficiencia hepática grave no se han hecho estudios específicos.

**FEAT:** ¿Hay suficientes pacientes para que los resultados sean relevantes?

**Pfizer:** Los estudios están en curso y no podemos dar cifras en este momento.

**FEAT:** Estos datos son importantes en el caso de los pacientes españoles.

**Pfizer:** El análisis de la farmacocinética es un programa en curso y los estudios no están terminados. Dentro de los ensayos clínicos no se excluyen pacientes coinfectados. No obstante, habrá análisis ulteriores para garantizar la disponibilidad de datos en estos pacientes. Tendríamos que ver los datos. Volveré a hablar con mis colegas sobre el tema de la farmacocinética clínica.

**FEAT:** No estamos satisfechos con la respuesta.

**Pfizer:** No puedo contestar.

**FEAT:** Es difícil que la comunidad española apoye la comercialización de este fármaco si no hay datos de personas coinfectadas, que es la mayoría de la población VIH en España. Hay una gran tasa de coinfección. Difícilmente apoyaremos la comercialización de este fármaco sin datos.

**Pfizer:** Los ensayos clínicos no excluyen a pacientes coinfectados por el VHC, por lo que estos pacientes no son excluidos de los estudios.. En Italia y en España las tasas altas de coinfección con VHC son altas, por lo que este punto es una prioridad en la Fase IIb/III

**FEAT:** ¿Planes de Pfizer para estudiar la combinación de un tratamiento con maraviroc y un tratamiento estándar para el VHC (interferón y ribavirina)?

**Pfizer:** No hay razón para esperar interacción entre maraviroc y el tratamiento del VHC desde el punto de vista de la farmacocinética.

**FEAT:** Suponemos que va a ser así, pero queremos ver los datos. Nuestra pregunta iba más dirigida a la toxicidad. Cuando se añada maraviroc a un tratamiento del VHC nos gustaría saber qué pasará con los efectos secundarios, tipo por ejemplo, anemia, efectos sobre el sistema nervioso central, neutropenia, etc.

**Pfizer:** Los pacientes van a recibir el tratamiento de acuerdo con la práctica clínica estándar. Dado que no hay razón para creer que haya toxicidad añadida, no se ha previsto un estudio formal.

**Moderadora:** Quizá este podría ser un tema de seguimiento por e-mail.

**FEAT:** Todo esto tiene un sentido en el momento en que España tiene un alto índice de personas coinfectadas. Para aclarar, queremos que Pfizer comparta estos datos, queremos tener datos.

**Pfizer:** No me puedo comprometer. No se trata de que queremos dejarlo de lado. Debido a que los ensayos clínicos están en marcha en la actualidad, no puedo decir exactamente el porcentaje de personas coinfectadas incluidas en los estudios. Pero claro que nos gustaría tener los datos.

**FEAT:** ¿Tenéis en cuenta las aportaciones que hizo FEAT al consentimiento informado, del protocolo A4001026?

**Pfizer:** Hay varias versiones del consentimiento informado en varios lugares. Es difícil responder a esa pregunta. Los riesgos fueron incluidos en el consentimiento informado, y se modifica localmente de acuerdo con las recomendaciones de los comités éticos locales. En España todos los comentarios recibidos por parte de FEAT fueron trasladados al departamento médico de Pfizer España y posteriormente comunicados a Internacional.

**FEAT:** ¿Cada cuánto se hacen las pruebas de la función hepática?

**Pfizer:** Las enzimas hepáticas se someten a examen y controlan con extremo cuidado en diferentes puntos del estudio y debo decir que creemos que es un buen seguimiento.

## Acontecimientos adversos

En seis estudios de Fase I/IIa un total de 259 voluntarios sanos y pacientes con VIH recibieron maraviroc a dosis QD y BID que van de 3mg BID a 1200mg QD, o placebo. La mayoría de los efectos adversos fueron de grado leve o moderado, similares a los observados con placebo.

Adverse Event	Dose			
	Placebo	≤150 mg	300 mg	600–1200 mg
N (%)	111	109	50	61
Headache	17 (15)	19 (17)	12 (24)	18 (30)
Dizziness	7 (6)	8 (7)	5 (10)	27 (44)
Nausea	6 (5)	1 (1)	6 (12)	16 (26)
Asthenia	8 (7)	5 (5)	3 (6)	16 (26)
Flatulence	6 (5)	3 (3)	7 (14)	8 (13)
Rhinitis	1 (1)	2 (2)	2 (4)	14 (23)
Postural hypotension	1 (1)	0 (0)	0 (0)	14 (23)
Abnormal vision	2 (2)	1 (1)	1 (2)	12 (20)
Conjunctivitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (23)
Somnolence	3 (3)	0 (0)	0 (0)	12 (20)
Abdominal pain	3 (3)	1 (1)	2 (4)	7 (11)

Tan sólo se observó hipotensión postural en dosis superiores a 600mg y parece estar relacionada con la concentración máxima (Cmax).

**FEAT:** ¿Puede describir hipotensión postural?

**Pfizer:** La persona se siente mareada al ponerse de pie porque le baja la tensión.

**FEAT:** En la lista de efectos secundarios con la dosis más elevada hay un mayor índice de dolor de cabeza y mareos, ¿está relacionado con la hipotensión postural?

**Pfizer:** Muchas personas describen un mareo general, pero es difícil decir si esto está relacionado con la hipotensión postural.

**FEAT:** Al administrar las distintas dosis en distintos grupos de pacientes, ¿habéis visto variabilidad en las concentraciones de maraviroc en sangre, variabilidad de concentraciones por género, sexo, masa?

**Pfizer:** La farmacocinética es igual en un rango amplio de pacientes VIH o no. No tenemos muchos datos sobre masa corporal. La farmacocinética de maraviroc es razonablemente predecible. Tiene una variabilidad moderada.

Volviendo al tema de las enzimas hepáticas no hay anomalías significativas. Hay algún aumento esporádico de transaminasas según las dosis.

**FEAT:** ¿Cuántos pacientes han participado en total?

**Pfizer:** 111 tomando placebo y 220 tomando MVC.

**FEAT:** Cuando el uso del fármaco esté más generalizado, ¿no creéis que se produzca una elevación de las enzimas hepáticas?

**Pfizer:** No, en base a nuestros datos actuales, no habrá ese problema.

**FEAT:** ¿Son muy semejantes las estructuras químicas de los tres inhibidores del CCR5?

**Pfizer:** No soy especialista en química. Tienen estructura semejante, pero la estructura de las cadenas laterales alrededor del núcleo en MVC es más grande.

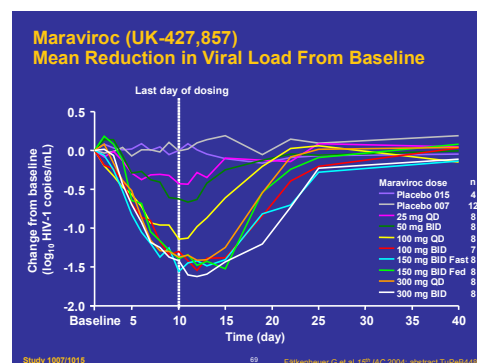
**FEAT:** ¿El problema de la toxicidad hepática podría ser común a todos los fármacos de la misma clase?

**Pfizer:** No hay razón para creer que la toxicidad hepática sea propia de los inhibidores del CCR5. En los casos de gravedad, no era efecto de clase, sino de la estructura específica del fármaco. Creemos que no va a ver un efecto de maraviroc sobre las enzimas hepáticas. Hasta la fecha no ha habido un efecto similar al aplaviroc de GlaxoSmithKline. Enviamos datos mensuales a DSMB. Somos muy exigentes respecto a este tema.

**FEAT:** ¿Hay alguna restricción dietética?

**Pfizer:** No hay ninguna.

**Pfizer:** Datos de los ensayos en monoterapia:



**Pfizer:** Una reducción media de la carga viral de 1,68-1,84 log<sub>10</sub> copias/mL se observó después de 10 días de monoterapia con dosis superiores a 100mg BID.

**Pfizer:** Creemos que maraviroc que tiene una respuesta más uniforme en monoterapia.

**FEAT:** Una vez al día (QD), ¿funciona peor?

**Pfizer:** Hay pocos pacientes incluidos en los estudios hasta el momento y es difícil extraer conclusiones.

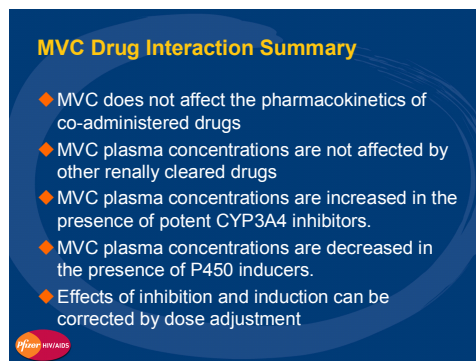
**FEAT:** ¿Está seleccionada la dosis?

**Pfizer:** En Fase IIb/III hay dos dosis. La dosis final se seleccionará cuando se terminen los estudios.

## Interacciones

Hay más de 40 estudios. Como señalamos anteriormente, no se espera que afecte a la farmacocinética de otros fármacos. Pero sí otros fármacos podrían alterar a la farmacocinética de maraviroc.

Se prevé ajuste de dosis cuando se produzcan interacciones.



El estudio de interacción con tipranavir (Aptivus), que se presenta en la X EACS en Dublín, indica que no hay efectos significativos cuando MVC se administra con este IP. MVC puede coadministrarse a una dosis de 300mg QD/BID.

Se ha llegado a un acuerdo con Boehringer Ingelheim para administrar conjuntamente en los estudios de Fase IIb/III.

**FEAT:** ¿Tenéis datos de interacción con el TMC114 de Tibotec?

**Pfizer:** Todavía no. Somos conscientes de ello y está siendo explorado por Pfizer.

**FEAT:** Estamos haciendo presión a Tibotec para que cuando se abra el acceso expandido al TMC114, se permita utilizar otros fármacos experimentales a la vez. Sobre todo para personas sin opciones de tratamiento para que puedan tener dos fármacos activos.

**Pfizer:** Estamos de acuerdo con vosotros y Pfizer está explorando esta posibilidad. Yo también soy de la opinión de que los pacientes en acceso expandido deberían tener acceso a más de un fármaco activo.

**FEAT:** ¿Se utilizará ritonavir para potenciar maraviroc?

**Pfizer:** No está previsto potenciarlo.

**FEAT:** Sería interesante quizá menos maraviroc y potenciarlo con ritonavir.

**Pfizer:** Se utiliza una dosis que llega hasta 300mg. Según las directrices de modificación de la dosis de maravircoc, cuando se administra con un inhibidor de la proteasa se reduce a la mitad (150mg) para que no haya una sobrexposición a maraviroc.

## 2. Actualización Fase IIb/III

### Estudios

4 estudios mundiales:

**Maraviroc (UK-427,857) Program Overview**

	A4001026	A4001027/8	A4001029
Population	ARV-Naive R5	ARV-Exp'd, R5	ARV- Exp'd, Non-R5
Design	Phase 2b→ 3 vs. EFV	Phase 2b/3 OBT add-on	Phase 2b OBT add-on
1° Endpoint	% < 400/50 c/mL at wk 48/96	Δ VL at wk 24/48	Δ VL at wk 24
Sample size	1071 (1:1:1)	2 x 500 (2:2:1)	192 (1:1:1)
Regions	NA, EU, AU LA, RSA	NA/ EU, AU, USA	NA, EU, AU

OBT, siglas en inglés de Terapia de base optimizada (TBO): en estos ensayos la TBO es Combivir.

**FEAT:** ¿Se han encontrado con errores en las pruebas de tropismo?

**Pfizer:** Sí: Ha habido algún problema, pero sobre la eficacia de la prueba todavía no puedo decir nada.

**Pfizer:** La fiabilidad del ensayo no es diferente a cualquier prueba de resistencia. La prueba no es sensible al 100%.

**FEAT:** Pero el riesgo no es el mismo en naive que en pacientes en rescate. En naive el riesgo es diferente.

**Pfizer:** El riesgo de no detectar el tropismo sería igual en ambos casos.

**FEAT:** Se puede considerar de diferente manera en ambos casos.

**FEAT:** Las dos personas que mostraron tropismo X4 (Estudio 1015), ¿tenían tropismo mixto o dual?

**Pfizer:** Los dos pacientes tenían virus mixto/dual (R5/X4), que apareció el día 11.

**FEAT:** ¿Cuáles son los planes de la compañía sobre las pruebas de tropismo? ¿Pfizer se hará cargo de los gastos de la prueba?

**Pfizer:** El coste final de la prueba no se conoce por el momento. Pfizer está realizando un esfuerzo para disminuir al máximo las posibles dificultades asociadas a la necesidad de la realización de la misma.

**FEAT:** Nos gustaría que la compañía se comprometiera en este sentido.

**Pfizer:** Tomo nota de ello.

### **Diseño de los estudios A4001027/28, y 29**

Se trata de dos estudios de Fase IIb/III para pacientes con virus R5 y con experiencia en tratamientos con 500 pacientes cada uno. Los participantes añaden a maravicoc (150mg QD o BID), o al placebo, la terapia de base optimizada (TBO).

El criterio de valoración principal es el descenso en la carga viral a las semanas 24 y 48.

El diseño del 29 es semejante sólo que en éste tienen que tener un fármaco activo como parte de la terapia de base optimizada, resistencia a al menos un miembro de 2 de las 4 familias de fármacos ARV, y el virus debe ser trópico X4, X4/R5 o indeterminado.

### **Inscripción de pacientes**

El 29 ha concluido el reclutamiento: 186.

El 28: 203.

El 27: 413.

El 26: 445.

El 28 va más despacio.

### **Programa del Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad**

DSMB, siglas en inglés de Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad, recibe mensualmente datos de seguridad, eficacia y datos de tropismo. La primera reunión formal del DSMB fue en julio, en Río de Janeiro, Brasil, con datos de al menos 8 semanas. Tras el análisis de los datos a 8 semanas en pacientes naive y experimentados, el DSMB recomendó continuar los estudios sin cambio alguno.

En el protocolo, tal y como Pfizer quedó con la FDA y otras agencias, el índice de fracaso para interrumpir el ensayo no se llegó alcanzar y se pudo continuar.

La segunda reunión del DSMB se produjo el 28 de septiembre. Día antes se había dado a conocer que GlaxoSmithKline había paralizado los ensayos de su antagonista del CCR5, aplaviroc (GW873140), en personas naive a los tratamientos debido a los datos de seguridad derivados de sus estudios de Fase IIb, en concreto,

a los informes sobre hepatotoxicidad grave con elevación de enzimas hepáticas (AST y ALT).

El DSMB de maraviroc analizó los datos de las enzimas hepáticas en pacientes naive (estudio 1026), una población en la que se observa muy bien el efecto del fármaco, y revisó también datos de eficacia en pacientes pretratados con virus no-R5 (estudio 1029). Tras el análisis el DSMB recomendó continuar con los estudios tal y como fueron diseñados.

**FEAT:** Estamos contentos que los datos apoyen la continuación de MVC y que el DSMB no haya encontrado razones para interrumpir los estudios. El conflicto entre la compañía y la comunidad era que creíamos que la no exclusión de pacientes muy inmunosuprimidos era un riesgo innecesario en esta fase de la experimentación. Los datos que presentáis indican que no ha pasado nada grave, pero lo que ha pasado con otros inhibidores nos da la razón (aplaviroc de GlaxoSmithKline por hepatotoxicidad, y vicriviroc de Schering-Plough por falta de eficacia). Fue un riesgo innecesario.

**Pfizer:** Hemos tenido diferentes conversaciones al respecto y el desacuerdo ha existido. Estamos aquí para hablar de lo que hasta ahora hemos visto.

**FEAT:** Si Pfizer quiere continuar desarrollando estudios de VIH, y otra vez se vuelve producir la misma situación que se dio con maraviroc, nuestro enfado será incluso mayor. Para nosotros es una lección aprendida. Queremos que Pfizer, por supuesto, desarrolle más fármacos para el VIH.

**Pfizer:** No tiene nada que ver la suspensión de los ensayos de aplarivoc o vicriviroc con la inclusión de pacientes inmunosuprimidos.

**FEAT:** Por supuesto que sí.

**FEAT:** La Agemed ha dado luz verde al protocolo. ¿Qué va a hacer Pfizer en España a partir de esta decisión?

**Pfizer:** Estamos considerándolo. El Comité de Ética tiene que aprobarlo. El estudio 1026 es un estudio de Fase IIb que entra en Fase III. En el IIb ya se han incluido los primeros participantes. Los datos a 16 semanas de la Fase IIb de este estudio estarán disponibles a principios de 2006 tras su revisión por el DSMB

**FEAT:** Ya se ha dicho en esta reunión, pero nos gustaría remarcarlo. Este grupo nunca ha querido que el estudio se cancelara en España. Nuestro argumento era defender la seguridad de los participantes. Sin embargo, la decisión de la AGEMED en España fue mucho más allá. Pero por supuesto que queremos estudios en naive en España.

**FEAT:** En el 1026 ya se han distribuido aleatoriamente 204 pacientes. La Fase III será con dosis definida. Por lo que entendemos que en España, en el momento en

que se reinicie este estudio, se hará a partir de la Fase III con una dosis definida, porque la IIb ya tiene los pacientes inscritos, ¿no?

**Pfizer:** El objetivo es esclarecer que dosis es más eficaz, pero ambas entrarán en la Fase III, porque un pequeño grupo en la Fase IIb, no es suficiente para sacar conclusiones sobre cuál de las dos dosis es mejor. Entonces pasarán las dos dosis hasta los últimos momentos de la Fase III.

**FEAT:** Estamos acostumbrados a que en los ensayos se decida la dosis en la Fase II y no en la III. Para las personas que se vayan añadiendo a la Fase III, el consentimiento informado debería explicar en qué situación se está y cuáles son los riesgos de aleatorizarse a un brazo u a otro.

**Pfizer:** Todo esto se explica en el consentimiento informado. En él se dice que hay dos dosis. Si creyéramos que no son buenas, no las hubiéramos incluido.

**FEAT:** Si las dos son buenas, ¿por qué no vais sólo a por una?

**Pfizer:** Una es de 300mg QD (una vez al día) y la otra de 300mg BID (dos veces al día), dosis máxima tolerada.

**FEAT:** Las dosis que va al mercado es la máxima tolerada por el paciente y quizá no necesite tanto. De hecho, para algunos fármacos se utiliza TDM para ajustar la dosis según el paciente. ¿Y elegir una dosis inferior, que evitara efectos secundarios y fuese más barato para el sistema nacional de salud?


**Pfizer:** Nos basamos en el cálculo de cuál sería la dosis. La buena respuesta en Fase IIb no garantiza la eficacia a largo plazo, no predice la durabilidad.

## Tropismo

**Maraviroc (UK-427,857) Program Status  
Tropism Phenotype (Oct 05)**

	R5	X4	R5X4	NT
<b>Naive</b>				
1026	83%	<1%	17%	3%
Homer	83%	<1%	17%	NA
<b>Treatment Experienced</b>				
1027	53%	3%	44%	2%
1028	57%	3%	40%	3%
TORO	62%	4%	34%	NA
V Logic	50%	2%	48%	NA

◆ Non-phenotypable rate for ViroLogic HIV Entry Assay is ~ 3%



En esta diapositiva se observa el porcentaje de uso del correceptor del VIH en pacientes naive y pretratados. En naive, los porcentajes del uso de los correceptores del VIH de los participantes del estudio 1026 se comparan con los de la cohorte Homer (979 pacientes); en pretratados, los porcentajes del uso de los correceptores

del VIH de los participantes de los estudios 1027 y 1028 se comparan con los de estudio TORO y Virologic.

En un 3% de los pacientes la prueba de ViroLogic no puede identificar el correceptor.

**FEAT:** ¿Qué población es candidata a recibir MVC? ¿La mixta o la dual?

**Pfizer:** Hasta el momento, aquellos pacientes con tropismo R5 son susceptibles de recibir MVC .

### **Interacciones**

**FEAT:** Estudio sobre interacciones. ¿En qué estadio estáis en la formulación pediátrica del fármaco?

**Pfizer:** No habrá ensayos en niños, hasta saber que es seguro y eficaz en adultos. Ya trabajamos en una formulación, pero no entraremos en ensayos hasta que no se dispongan de suficientes datos de seguridad y eficacia.

**FEAT:** Nos gustaría conocer datos sobre España. El 26 se paraliza, pero para el 27 y el 28, ¿qué datos hay en España?

**Pfizer:** Hasta el momento se han reclutado 63 pacientes en el 1028, en España.

**FEAT:** No tengo en mente todos los estudios, pero, ¿podrías decirnos algo sobre las interacciones con metadona?

**Pfizer:** Debido al perfil de interacciones de MVC no se han realizado estudios de interacciones con metadona hasta el momento.

**FEAT:** ¿Viagra o Cialis, es decir fármacos para la disfunción eréctil?

**Pfizer:** Igualmente debido a que las vías de metabolización se producen por vías diferentes no se esperan interacciones entre ellos, por lo que no se han realizado estudios hasta el momento.

**FEAT:** Respecto a las personas coinfectadas que acceden a trasplante de hígado y toman en el post-trasplante fármacos inmunosupresores (ej. Ciclosporina), es importante tener en cuenta las interacciones entre estos fármacos y los antirretrovirales. ¿Planeáis hacer algún estudio de interacción entre estos fármacos inmunosupresores y maraviroc?

**Pfizer:** Ninguno, porque se excretan por vía renal, y maraviroc no. Si el fármaco que interactúa tiene una farmacocinética predecible no se hacen estudios.

**FEAT:** Con otros fármacos y compañías, se han llevado a cabo estudios para asegurarse de que no iban a producirse problemas, aunque no hubiera riesgo. El

hacerlo permite enviar un mensaje de tranquilidad a los posibles pacientes de que su uso concomitante es seguro.

**Pfizer:** Pfizer no se puede comprometer en este momento con relación a los estudios a llevar a cabo. Se han llevado numerosos estudios para analizar la farmacocinética de maraviroc. Por ejemplo::

- No se ha observado ningún efecto de MVC sobre anticonceptivos orales.
- No se ha observado efectos clínicamente significativos con midazolam
- No se han observado efectos en el aclaramiento renal de AZT y 3TC
- Se deberá incrementar la dosis cuando MVC se administre con inductores del CYP3A4 (efavirenz y rifampicina)
- Se deberá reducir la dosis cuando se administre con inhibidores de la CYP3A4 (ritonavir, lopinavir/r, saquinavir/r)

Teniendo en cuenta que tan solo una pequeña proporción de MVC es excretado renalmente, no se esperan interacciones significativas con sustratos e inhibidores de la secreción renal: tenofovir.

**FEAT:** ¿Se espera una interacción con los antidepresivos –los inhibidores de la recaptación de la serotonina–?

**Pfizer:** Las vías de metabolización son diferentes, por lo que no se esperan interacciones.

### **Planes para España**

**FEAT:** Quisiéramos tener una idea clara sobre cuál va ser el compromiso de Pfizer respecto a MVC en nuestro país.

**Pfizer:** Sobre el 1026, vamos a retomar el contacto y vamos aclarar cuál va a ser el procedimiento y se comenzará a inscribir a participantes. Por las fechas, nos iremos ya a la Fase III. Creemos que es importante y que España debería participar.

**FEAT:** Nos gustaría implicarnos desde las fases más tempranas.

**Pfizer:** Nuestra intención era reunirnos con vosotros, y ofreceremos información lo más actualizada posible. Esta reunión es una buena muestra de ello.

**FEAT:** El 28 está abierto con 63 pacientes. Es el único que está abierto. ¿Y el Motivate 2?

**Pfizer:** El estudio 1028 es el Motivate 2, para pretratados. Tenemos este ensayo en España, además del 29 con algunos participantes.

**FEAT:** ¿Nos podéis dar información sobre el número de pacientes del Motivate 2, en España? Sobre todo por el interés de personas que puedan estar en rescate. Quisiéramos saber la distribución geográfica, centros que participan. Hay personas

que podrían beneficiarse del fármaco, pero a lo mejor su centro hospitalario no participa en el estudio.

**Pfizer:** Necesitamos la autorización de los investigadores para decir los centros en cuestión.

**FEAT:** ¿Cuántas personas participan?

**Pfizer:** 63 personas, 14 investigadores y 13 centros.

### **3. Programa de acceso expandido**

#### **Objetivos:**

- Proporcionar el acceso a maraviroc, antes de su aprobación, para pacientes con virus CCR5 sin opciones de tratamiento o con opciones limitadas.
- Recopilar datos adicionales de seguridad de los ensayos clínicos de Fase IIb/III.
- Proporcionar orientaciones a los médicos/as sobre el uso de maraviroc y el ensayo de tropismo.

**Pfizer:** Sin saber los centros y el número que participarán, Pfizer intentará garantizar que la distribución geográfica no sea un problema, procurando que maraviroc esté accesible para cualquiera que lo necesite.

**FEAT:** Una posibilidad sería pedir a la compañía que contemple hacer un acceso de emergencia, que consistiría en dar el fármaco a personas multirresistentes, no elegibles en los ensayos de Fase III de personas pretratadas. ¿Lo habéis considerado?

**Pfizer:** No. No lo hemos contemplado. Hasta que no se pruebe su seguridad en un amplio grupo de personas, no lo haríamos. En los ensayos de MVC no hay exclusión por multirresistencia, sí por motivos seguridad. Si hablamos de resistencia, no hay exclusión.

**FEAT:** ¿Cuántas plazas habrá para España?

**Pfizer:** Las dimensiones del programa de uso expandido están por decidir.

**FEAT:** ¿Estáis preparados para la producción del fármaco. Parece difícil de hacer.

**Pfizer:** Maraviroc es moderadamente difícil de fabricar. Produciremos la suficiente cantidad para nuestro programa de acceso expandido.

**FEAT:** ¿Cuáles son los términos fijados?

**Pfizer:** Pendiente por decir, dependerá de la disponibilidad de los datos de los estudios de fase IIb/III.

**FEAT:** ¿Habrá una brecha entre el reclutamiento de Fase III y el programa de acceso expandido?

**Pfizer:** Debido a los requerimientos regulatorios se prevé un decalaje entre la finalización de los estudios de fase III y el inicio de los usos expandidos

**FEAT:** Entonces, ¿cuál es la diferencia real entre ambos programas?

**Pfizer:** Para los pretratados no hay diferencia. Para el 1027 sí porque estamos realizando un análisis de datos interinos.

**FEAT:** ¿Hay resistencia cruzada con otros fármacos de la familia?

**Pfizer:** No.

(Pfizer nos enviará los datos de resistencia cruzada presentados en Québec)

**FEAT:** Nos gustaría que Pfizer compartiera con FEAT la revisión de protocolos y los documentos del consentimiento informado.

## CAPRAVIRINA

Pfizer interrumpió recientemente el desarrollo de este fármaco porque no se probó la eficacia del fármaco en Fase IIb. Las interacciones complejas fármaco a fármaco hacen difícil la prescripción de capravirina.

Todas las personas consultadas por Pfizer estuvieron de acuerdo en interrumpirlo. El 1 de julio de 2005 se comunicó la interrupción. Se ofreció a los pacientes la garantía de sustituir capravirina por otro tratamiento.

Estudios afectados: 1001, 1022, 1025

El 1 de septiembre de 2005 se interrumpió formalmente el fármaco. El último paciente tuvo la última visita el 30 de septiembre.

**Pfizer:** En el uso compasivo no había ningún paciente.

**FEAT:** ¿En España cuántos pacientes había? ¿No va a ver más seguimiento?

**Pfizer:** De acuerdo con el protocolo, el 30 de septiembre fue la última visita. Asumo que habrá otras por seguridad 30 días después.

Había un total de 23 pacientes en los dos estudios clínicos. Para esos 23 pacientes que estaban incluidos se hizo un estudio de continuación, y de 14, 9 se incluyeron en el 1022 y 5 en el 1025. No hay ninguno a día de hoy reclutado en el estudio de capravirina.

**FEAT:** ¿Cuál es el patrón de resistencia que habéis visto en las personas que tomaban capravirina, especialmente en aquéllas en las que se produjo fracaso virológico, y qué consecuencia tuvo en sus opciones de tratamiento futuras?

**Pfizer:** No tengo los datos. Lo apunto y los puedo enviar más tarde.

**FEAT:** Os lo agradeceríamos. A FEAT le importa la seguridad de cada paciente. Os damos las gracias por haber asistido a esta reunión y reconocemos vuestro esfuerzo. Por otro lado, en reuniones futuras, a FEAT le gustaría que un representante de la compañía en España pudiera satisfacer las cuestiones planteadas.

### **Seguimiento de la reunión: temas pendientes**

#### *Sobre maraviroc:*

- FEAT ofrece revisar protocolos y consentimiento informado, y saber cuál es el resultado final de las aportaciones que FEAT hace.
- Expresar nuestra preocupación sobre la falta de datos en personas coinfectadas y nuestra voluntad de que haya más personas con coinfección en las investigaciones.
- Estudios de interacciones con fármacos para el VHC, tanto por lo que respecta a la farmacocinética como a la toxicidad.
- Información sobre la interacción entre maraviroc y el TMC 114.
- La decisión de llevar a cabo una Fase III de A4001026, principio del 2006, con datos de 204 personas a la semana 16.
- Formulación pediátrica de maraviroc.
- Interacciones con metadona.
- Centros donde se desarrolla el Motivate II. Pfizer preguntará a los investigadores.
- Relacionado con este punto, nuestra preocupación por la distribución geográfica en España. Nos gustaría que el acceso expandido estuviera disponible para otras personas que viven en otras ciudades.
- Plazas que habrá para España.
- Que Pfizer comparta aquellos documentos que puedan ser de interés para FEAT.
- Reiteramos y mostramos nuestra preocupación y desacuerdo al incluir pacientes naive inmunosuprimidos.

#### *Sobre capravirina:*

- Capravirina: el patrón de resistencia observado en las personas que tomaban capravirina, especialmente en aquellas en las que se produjo fracaso virológico, y qué consecuencia tuvo en sus opciones de tratamiento futuras.