



Informe final del encuentro con:
GlaxoSmithKline (GSK, España)

22 de marzo de 2004 – Madrid, España

Participantes:

Esther Inés	Valencia
Juan Sebastián Hernández	Barcelona
Juan Carlos Pueyo	Huesca
Enrique Rodríguez	Zaragoza
Joan Tallada	Barcelona
Marion Zibelli	Barcelona
Udiarraga García	Bilbao
William Mejías	Barcelona
Xavier Franquet	Barcelona
Agnès Capera	Barcelona
Ana López Zúñiga	Bilbao
Dr. Felipe Rodríguez Alcántara	GSK, Madrid
Aurora Berra de Unamuno	GSK, Madrid

Informe final elaborado por: Marion Zibelli

ÍNDICE

Dr. Felipe Rodríguez Alcántara
Gerente de Área Terapéutica
Departamento Médico

Aurora Berra de Unamuno
Directora de Marketing
Departamento de VIH

Contenido

- 1.- Presentación de FEAT a los representantes de GSK
- 2- Actualización sobre el desarrollo clínico de GW433908
 - 2.1.- Tres estudios fundamentales: NEAT, SOLO y CONTEXT
 - 2.2.- Interacciones
 - 2.3.- Acceso expandido
 - 2.4.- Perfil de resistencias
 - 2.5.- Aprobación de fosamprenavir
- 3- Resultados recientes de estudios con tres nucleósidos
- 4.-Abacavir
 - 4.1.- Caso de reacción alérgica en Canadá
 - 4.2.- Resultados de estudios sobre hipersensibilidad
- 5.- Nuevas formulaciones y productos en desarrollo

1.- Presentación de FEAT a los representantes de GSK.

Pregunta GSK: ¿Desde cuándo sois un grupo activo?

Respuesta FEAT: Desde este año. Tuvimos un periodo constitucional que duró casi dos años. Esto es un grupo independiente de personas procedentes de regiones distintas de España, y que comparten el mismo objetivo (ver presentación de FEAT). Después de casi dos años, pudimos empezar a reunirnos. Nuestro primero encuentro con la industria farmacéutica tuvo lugar en noviembre de 2004.

P: Con la administración, ¿tenéis la intención de reunirnos?

R: Nuestra intención es poder reunirnos con la administración para poder trabajar temas tales como el uso compasivo o el acceso expandido. A veces no entiendes muy bien cómo funciona y a veces se atasca y quieres saber

por qué. Luego están las sociedades científicas que conocen nuestra existencia y con los que queremos hablar, por ejemplo, de la participación de la comunidad en los congresos científicos, en la elaboración de directrices y en la discusión de los ensayos clínicos. Uno de los aspectos importantes de este grupo es la formación interna cuyo objetivo es capacitar a interlocutores para hablar con la industria, la administración y la comunidad científica, y poder transmitir estas informaciones a sus comunidades.

P: ¿Qué relación existen entre FEAT y las otras ONG?

R: En la actualidad todos los miembros de FEAT pertenecemos a organizaciones. Pero el grupo pretende funcionar como un panel, como por ejemplo es el caso del Comité de Asesoramiento Comunitario Europeo (ECAB, en sus siglas en inglés), que sería el modelo de FEAT, aunque por razones legales nos hemos constituido como una nueva asociación sin ánimo de lucro.

El germen de FEAT es un grupo comunitario: Red2002. Se trataba de un proyecto comunitario con personas que querían trabajar en el campo de los tratamientos.

No venimos en representación de nuestros grupos pero esto no excluye que luego comuniquemos la información obtenida (y no confidencial) a nuestras comunidades. Asimismo queremos transmitir a nuestros interlocutores inquietudes, propuestas, comentarios procedentes de la comunidad.

P: Por lo que vuestra idea no es representar vuestras organizaciones.

R: En efecto, la pertenencia al grupo es individual. La ventaja de la participación individual es que son las mismas personas las que realizan el seguimiento de los temas y participan de los procesos de formación.

P: ¿Cómo asegura FEAT que las compañías farmacéuticas tienen interlocutores relevantes.

R: Por el aspecto que hemos adoptado. No se trata de un grupo representativo. FEAT no pretende representar a la comunidad. Para esto, habría que realizar elecciones, etc., y esto es un proceso muy complejo. La legitimidad de FEAT la demuestra la capacidad de sus miembros para abordar temas específicos y para transmitir a los interlocutores las inquietudes de las respectivas comunidades con las que estamos en contacto.

P: Mi única preocupación es por ejemplo cuando se trata de participar en el diseño de ensayos clínicos. Quiero poder tener la sensación de que la opinión que se ofrece es la de toda la comunidad.

R: Entonces será la compañía que decidirá si las sugerencias son relevantes y vale la pena tomarlas en cuenta al diseño del estudio.

P: ¿Tenéis experiencia en el tema de discusión de estudios?

R: Sí. Ya hemos empezado a discutir con otras compañías. Con Boehringer Ingelheim tuvimos una discusión intensa sobre el uso compasivo de tipranavir (en relación, por ejemplo, al criterio de inclusión relativo a los CD4 y la exclusión de la toma concomitante de otros IP. Fue un debate

intenso y al cabo de dos meses, cambiaron de criterios, el listón de CD4 descendió y se permitió la toma de otros IP. Creemos que quizás fue porque no se llenaron las plazas, pero sí que hubo un fructuoso intercambio de opiniones entre FEAT y la compañía.

P: ¿Comentáis a otras ONG lo que ha pasado? ¿Dais información a la comunidad?

R: Antes de las reuniones enviamos la agenda por listas de correo electrónico y pedimos que se envíen preguntas y comentarios. Después de la reunión, realizamos una nota informativa que enviamos a la prensa y a la comunidad. Y luego distribuimos el informe final no confidencial a nuestras listas.. También colgaremos todo este material en nuestra web (esta en fase de construcción). La parte confidencial sólo es accesible para los miembros de FEAT. Matizar que no es un grupo cerrado, que cualquier persona puede unirse al grupo.

2.- Actualización sobre el desarrollo clínico de GW433908 (fosamprenavir)

2.1.- Tres estudios fundamentales: NEAT, SOLO y CONTEXT

GSK: El desarrollo clínico de GW433908 (908 o fosamprenavir) se basa en 3 estudios fundamentales: dos en pacientes *naive* (NEAT y SOLO) y uno en pacientes pretratados (CONTEXT).

El estudio **NEAT** era un estudio abierto llevado a cabo con 251 sujetos *naive* a los tratamientos, que evaluó la eficacia y la seguridad de 908 en comparación con nelfinavir (NFV) durante 48 semanas. Los resultados de este estudio se publicaron hace poco y mostraron que fosamprenavir era superior que NFV.

Los resultados del estudio **SOLO** (fosamprenavir/ritonavir una vez diaria *versus* NFV dos veces diarias) no mostraron diferencias tan llamativas.

Pregunta: Existe un debate en cuánto al registro del producto en la EMEA. ¿Se aprobará para su uso en personas *naive*?

Respuesta: No se sabe todavía si se aprobará para las personas *naive*.

CONTEXT es el tercer ensayo. Se trata de un estudio de no inferioridad, es decir que se comparó la eficacia y seguridad de 908 una o dos veces al día con la de lopinavir/ritonavir (Kaletra) dos veces al día, con el fin de observar si no era inferior. El estudio se llevó a cabo con personas con experiencia con los antirretrovirales (pretratadas). Los datos a 24 semanas muestran que 908 no es inferior a Kaletra.

P: ¿Por qué se hizo la comparación con NFV y no con otros IP potenciados?

R: No lo sé. La EMEA está planteando si tendríamos que tener datos de comparación con Kaletra en pacientes *naive*. Seguramente se usó NFV porque era el estándar en ese momento. Kaletra todavía no estaba en la posición en la que está ahora.

P: En el estudio SOLO, ¿se potenció 908 con ritonavir?

R: Sí. El 70% de los IP se utilizan con ritonavir, por esto se intentó empezar a recoger datos con ritonavir. En EE UU, sin embargo, se presentó sin ritonavir.

P: ¿Cuáles han sido los principales efectos secundarios observados?

R: Los efectos secundarios más frecuentes de fosamprenavir son trastornos intestinales, dolor de cabeza, erupción cutánea, etc. El fármaco es bien tolerado, pero hay mucha más diarrea con NFV (18% *versus* 5%). Por lo que hace a los otros parámetros, los resultados fueron similares.

P: El 9% de hipersensibilidad, ¿cómo lo explicáis?

R: No fue lo más llamativo.

P: ¿Tenéis algún dato sobre la redistribución de grasa?

R: Los datos son a 48 semanas, es demasiado poco tiempo.

P: Pero de la experiencia en EE UU, ¿se han recogido datos?

R: Que sepa, no. No tenemos datos.

P: ¿Cuál será el nombre comercial del producto?

R: En EE UU, el nombre comercial de fosamprenavir es Lexiva. En Europa, el nombre será Telzir.

P: En los tres estudios fundamentales que comentamos antes, ¿cuál fue la proporción de mujeres?

R: Un 30% aproximadamente.

P: ¿Y el rango de edad?

R: Entre 20 y 70 años. La edad media era de 39 años. Se están planteando estudios con niños (estudio de dosis, o estudio de Fase II no comparativo). Se llevará a cabo con 70 pacientes. Se va a iniciar otro estudio con 78 pacientes de 2 a 18 años.

P: ¿Existe una formulación pediátrica para fosamprenavir?

R: Existe una solución oral. Hasta 47 kilogramos se usará esta formulación. Pero primero tenemos que obtener la aprobación en adultos.

P: ¿Dónde se metaboliza el profármaco?

R: Por la vía hepática, pero el paso de fosamprenavir a amprenavir se efectúa más a nivel intestinal. El producto se metaboliza por el citocromo CYP450. Los niveles en sangre son los de amprenavir y se necesita 1400mg de profármaco para obtener 1200mg de amprenavir.

P: ¿Existe mucha variabilidad entre los niveles de fármacos?

R: Fundamentalmente en los niños, pero no es un problema relacionado con el peso. Los niveles en general son bastante estables. En los niños se ha visto que se necesita más fármacos porque se elimina más rápidamente.

P: Qué se puede decir sobre el uso de fosamprenavir con Kaletra? ¿Se necesita reajuste de dosis?

R: Esta combinación es muy difícil manejarla y todavía no hay datos claros.

P: Entonces, ¿sería recomendable realizar control terapéutico de fármacos (TDM, en sus siglas en inglés)?

R: Sí.

P: Con saquinavir parece que fosamprenavir funciona bien. Los niveles de ambos dos potenciados se mantienen. Y, ¿con efavirenz?

R: Cuando está potenciado no hay problema. Se observa un leve descenso de la concentración de fosamprenavir pero siempre por encima de la IC50.

P: ¿Existe riesgo de hepatotoxicidad?

R: No hay muchos datos en personas con problemas hepáticos graves porque se excluían de estos estudios. Se observó un aumento de los niveles de transaminasas, pero ningún abandono debido a problemas hepáticos. Intentamos recoger datos pero nuestra impresión es que no hay riesgo de

hepatotoxicidad. Ninguno de los médicos con los que hemos hablado han retirado fosamprenavir a causa de problemas hepáticos.

P: ¿Cruza fosamprenavir la barrera hematoencefálica?

R: Sí. Puesto que fosamprenavir es el profármaco de APV y APV ya tiene esta propiedad.

P: ¿Cuántas personas estaban con amprenavir y pueden pasar a fosamprenavir?

R: Todos los pacientes que están con amprenavir pueden pasar a fosamprenavir. Un total de 600 personas tomaban amprenavir.

P: Para el Estudio del Uso Expandido, ¿GSK financia todo el tratamiento?

R: No. Solamente se proporciona fosamprenavir con ritonavir.

P: Entonces, ¿le ha afectado el aumento de 400% del precio de ritonavir en EE UU?

R: Esto ha puesto en juego todo el ensayo. La negociación ha sido muy complicada. Tuvimos que retrasar el ensayo al 25 de abril porque todavía ritonavir no había llegado. Podríamos haber pedido al hospital que pagará ritonavir pero no nos parecía ético. Nos reunimos con Abbott España, pero esta situación está fuera de su control. Después de unos cuantos meses, conseguimos un suministro de la medicación a un precio doble del precio en España. El precio era de casi 5 veces más, lo que nos obligaba a cubrir un coste muy elevado. Intentamos llegar a un acuerdo para estar seguros de que podíamos empezar el programa de acceso expandido. En este momento (mes de marzo 2004), Abbott en EE UU ha confirmado que no aumentarían el precio.

Aquí en España, la compañía afirma que no pueden hacer nada y que no depende de ellos. Lo que nos molestó es la manera de explicar la situación. La protesta de GSK se basa en que necesitábamos confirmar el precio de ritonavir para saber cómo llevar a cabo el estudio, si hacía falta bajar la muestra, etc. Ahora, GSK y Abbott han firmado un acuerdo para que no vaya a haber falta de suministro de ritonavir, con penalizaciones si dejan de suministrar el producto.

P: ¿Qué precio tendrá fosamprenavir?

R: Entre el de NFV y el de Kaletra.

2.2- Interacciones

P: ¿Existen interacciones con los anticonceptivos orales?

R: Existe el riesgo de que fosamprenavir baje la eficacia de los anticonceptivos orales pero no se ha planificado ningún tipo de estudio sobre el tema. Recomendamos a las personas que doblen la dosis o no usen este tipo de anticonceptivos.

2.3.- Acceso expandido

La hoja de consentimiento informado es local. España está apostando con más fuerza por al acceso expandido.

P: ¿Cuánto tiempo se prevé que durará el programa de acceso expandido?

R: El estudio (acceso expandido) durará hasta 30 días después de la comercialización del producto.

P: En España, ¿en cuántos centros se llevará a cabo?

R: Se prevé que en 93 centros, pero no están todos aprobados todavía. Se habían presentado más pero a algunos se les ha denegado.

P: ¿Qué nos puede decir sobre el abastecimiento? ¿Habrá suficientemente producto para el acceso expandido?

R: Nuestro programa de acceso expandido es ambicioso. La fabricación ha tenido que planificarse. Compramos el producto en Holanda y el pedido era tan grande que tuvieron que aumentar la producción.

Si vemos que el número se dispara, tendremos medicación para alrededor de mil pacientes.

P: ¿Se excluye el uso de otro IP experimental para el acceso expandido?

R: Sí, se excluye. No parece lógico que participen en el acceso expandido personas que toman otro IP experimental si desconocemos los efectos de los otros IP.

P: Nuestra preocupación es que esto suponga un grave riesgo de fallecer para ciertas personas. En el caso de las personas multirresistentes, se encontrarían en una monoterapia virtual, por lo que en nuestra opinión y a pesar de los riesgos, en algunos casos valdría la pena poder acceder a dos IP experimentales a la vez.

R: En este momento, claramente no se puede. Si se presentan casos muy concretos, entonces se examinarán. Y el médico también lo podría plantear.

P: Entonces, ¿se tendría que pedir también autorización a otra compañía, la que produce el otro IP experimental?

R: Sí, por supuesto. Se tendría que pedir la autorización de esta compañía también.

P: Por ejemplo, pongamos por caso que se trata de tipranavir.

R: Entonces creo que sería mucho más sencillo que el médico hiciera una petición a través del uso compasivo que a través del acceso expandido.

2.4.- Perfil de resistencia:

Los estudios en personas *naive* muestran que el porcentaje de personas que desarrollan resistencias es mucho mayor en el grupo con NFV que en el grupo con fosamprenavir.

El perfil de resistencia del 908 es bastante distinto al de otros fármacos. Fundamentalmente las mutaciones en la proteasa (50, 54, 84, 46) van a dar un perfil distinto.

Diseñamos un estudio para ver cuál era el rescate y las opciones de restate. Esta investigación ya se ha puesto en marcha y estamos recopilando datos (estudio APV-30007).

2.5.- Aprobación de fosamprenavir

P: ¿Cuándo pensáis que el CPMP hará una recomendación a la EMEA?

R: Mañana (23 de abril de 2004), harán público una primera evaluación de los datos. Está previsto que en julio de este año, se recibirá la aprobación de la EMEA. Luego empezarán las negociaciones locales sobre el precio. Primero en Inglaterra y Alemania, porque no hay negociación de precio. Aquí en España, sí. El comité de precios se reúne una vez al mes. Italia y España son los dos únicos países con regulación de precios. Por lo que la comercialización en España se prevé durante los tres primeros meses del año 2005.

P: ¿El precio podría variar en función de la indicación?

R: No creo que será un condicionante. La posología más que la indicación podría influir pero tendremos que quedarnos con la misma posología. Vamos a ver lo que pasa con atazanavir para darnos una idea de cuánto tiempo tardará. El ejemplo de TDF no ha sido muy bueno porque tardó 10 meses en llegar a España.

FEAT: Y así fue el caso también con FTC.

3.- Resultados recientes de combinaciones de tres análogos de nucleósido (ITIN)

P: ¿Cuál es la opinión de la compañía sobre los recientes resultados desfavorables a las combinaciones de tres nucleósidos?

R: El estudio COL40263, más que responder al tema de si se puede combinar 3 ITIN únicamente, quería responder al tema de las interacciones entre tenofovir y abacavir.

Si bien el tratamiento estándar es Combivir + efavirenz, Trizivir tiene un lugar muy claro, y la combinación de 3 ITIN incluyendo TDF es subóptima. Pensamos que los tres ITIN se pueden escoger y Trizivir presenta la comodidad de presentarse en una sola píldora.

P: ¿Son investigadores independientes que llevan a cabo los estudios COL?

R: Sí. Investigadores externos a la compañía han pedido la colaboración de GSK para llevar a cabo el estudio. Los resultados los presentan los investigadores.

P: ¿Algunas compañías están preparando estudios de inducción-seguimiento? ¿Es el caso de GSK?

R: Tenemos peticiones externas de dos estudios COL. Uno lo patrocinamos nosotros y otro estudio externo que terminará a finales de verano y contempla este escenario. Será un estudio de comparación, con un tratamiento de inducción con IP o efavirenz, y luego simplificación durante seis meses a Trizivir. En otra propuesta para un estudio COL se reduce el

tiempo de inducción. La tercera opción (se presentan datos de inducción pero no mantenimiento): comparar diferentes tiempos de inducción a partir de 6 meses (y más), y luego pasar a Trizivir. Ya se presentaron de los primeros 6 meses. En verano, los investigadores presentarán los resultados. El investigador principal es el Dr. ... del Hospital Clínic de Barcelona.

3.- Abacavir

3.1. Caso de reacción alérgica tras una única dosis de abacavir

P: ¿Qué nos podéis decir sobre el caso de reacción que acaba de informarse en Canadá?

R: GSK ha pedido más datos sobre las características de la reacción de hipersensibilidad que se observó. En realidad, por las conclusiones del investigador, no parece tratarse de una reacción de hipersensibilidad.

P: ¿No pensáis que este caso en Canadá puede cambiar los mensajes de advertencia?

R: La EMEA nos pide un informe cada tres meses de todos los casos de hipersensibilidad (farmacovigilancia). Y no ha considerado que se tendría que cambiar nada. Se trata de un proceso transparente. Seguimos educando a los médicos para que identifiquen los casos reales de hipersensibilidad. Muchos hospitales trabajan el tema de abacavir. Otros no saben cómo manejar la situación, por seguimos educando con folletos, guías, etc. Los datos obtenidos de las cohortes revelan que ocurre en el 4,9% de los casos.

3.2.- Resultados de estudios de GSK sobre hipersensibilidad

GSK: Se planearon dos estudios en paralelo (Europa y EE UU), pero entendemos que no es concluyente. Se trabaja en un test para detectar el riesgo de hipersensibilidad pero fundamentalmente los datos no son suficientes. El riesgo es que un resultado negativo podría no serlo, lo cual resultaría muy peligroso para el paciente. En este momento se sigue investigando. Abacavir nos interesa como principio activo y tenemos muchos intereses en sacar pruebas de este tipo. Pero hay que tener mucho cuidado por el riesgo de falso negativo.

4.- Nuevas formulaciones y productos en desarrollo

GSK: En el Reino Unido se ha pedido un uso compasivo para la nueva formulación única de abacavir + 3TC. El proceso de aprobación está centralizado en la EMEA. El nombre del producto sería Kivexa. En este caso, la formulación conjunta tendría el mismo nombre en el mundo entero. Será una pastilla de una vez al día combinando abacavir y 3TC. Se ha sometido la petición de registro a la EMEA. La aprobación por la EMEA está prevista a finales de 2004.

P: ¿Se prevé lanzar un programa de acceso expandido?

R: Se prevé un uso compasivo, sin embargo no está descartado un acceso expandido.

P: ¿Cuál será el precio de Kivexa?

R: El precio de las coformulaciones está regulado: se añade el precio de un componente al precio de otro componente, y a este total se deduce el 15% de descuento.

P: En este caso, ¿las dosis serían iguales?

R: Sí la dosificación sería exactamente igual. Nos interesa mucho el tema de abacavir. Por lo que para nosotros es muy importante estudiar la posibilidad de un test para detectar riesgo de reacción de hipersensibilidad.

P: ¿Por qué hay tan pocos estudios de Fase II que se llevan a cabo en España? ¿Se prevé que hayan más? (por ejemplo estudios del nuevo análogo en investigación de GSK y Medivir)

R: En efecto, tenemos un análogo en investigación, pero está en una fase muy preliminar de estudio. También estamos pendientes de llevar un estudio de Fase II para un inhibidor del co-receptor CCR5 en investigación. Una vez se tengan los datos necesarios, los programas de desarrollo se podrían extender a España.

P: ¿Y en cuanto a estudios de Fase IIb?

R: Puede que se realicen. Dependerá de los resultados y España sí que estará implicada.

P: Se ha detenido el desarrollo del inhibidor de la integrasa ¿Qué es lo que sucedió?

R: Se observó una falta de eficacia del inhibidor de la integrasa frente a placebo.

P: ¿Nos podéis hablar de la línea de investigación en hepatitis virales de la compañía?

R: Este tema lo lleva un grupo distinto.
