



**Informe de la reunión  
FEAT-MSD**

**RALTEGRAVIR  
Isentress®**

**Madrid, 10 de julio de 2007.**

**Merck Sharp & Dohme España S.A.**

- ❖ **Isabel Hurtado (Gerente de Comunicación).**
- ❖ **José Alberto Murillo (Dpto. Investigación Clínica).**
- ❖ **Cristina Gabriel (Gerente Raltegravir España).**
- ❖ **Dr. Emilio Fumero (Dpto. Médico).**

**Miembros de FEAT:**

- ❖ **Diego García (Murcia).**
- ❖ **Udiarraga García (Bilbao).**
- ❖ **Esther Inés (Valencia).**
- ❖ **Juane Hernández (Barcelona).**
- ❖ **Gonzalo Mazuela (Barcelona).**
- ❖ **Francisco Miralles (Las Palmas de Gran Canarias).**
- ❖ **Nuria Rodríguez (Barcelona).**
- ❖ **Enrique Rodríguez (Zaragoza).**
- ❖ **Joan Tallada (Barcelona).**
- ❖ **Carlos Vera (Madrid).**
- ❖ **Héctor Fortuny (Tenerife).**

**Informe realizado por Esther Inés.**

## SUMARIO

### 1. Ensayos Clínicos (Fase II y III), Eficacia y Seguridad:

- **Estudios para naive (P004).**
- **Estudios para pretratados:**
  - **Fase II: P005.**
  - **Fase III: BENCHMRK -1 (P018).**
  - **Fase III: BENCHMRK -2 (P019).**

### 2. Perfil de Resistencias de Raltegravir.

### 3. Otros Estudios Clínicos:

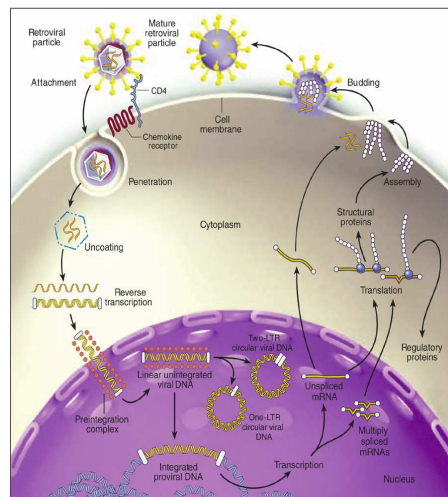
- **BENCHMRK-IT (Fase III).**
- **Estudio SWITCH.**
- **Programa pediátrico.**

### 4. Programa de Acceso Expandido en España.

### 5. Calendario tentativo de Aprobación del Producto.

## INTRODUCCION

### The HIV Life Cycle: Multiple Targets for Intervention



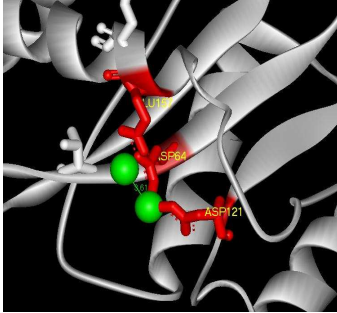
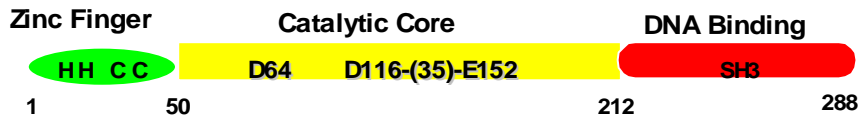
Most inhibitors in development fall into the three known classes: reverse transcriptase or protease.

Integrase is the third enzyme; required for stable maintenance of the viral genome and efficient viral transcription.

La Integrasa, al igual que la Transcriptasa Inversa o la Proteasa, son enzimas (proteínas) del VIH, que cumplen distintas funciones en el complejo proceso de replicación del virus en el interior de la célula infectada.

Para que la Integrasa realice su función, requiere previamente un eficaz proceso de transcripción inversa.

## Integrase Structure/Function integration/reverse transcription/virus architecture



“DDE” residues coordinate the essential active site metals(s). Conserved in all integrases and transposases.

Bujacz, G. et al. (1997) *J. Biol. Chem.* **272**, 18161-18168

La función de los Inhibidores de la Integrasa es bloquear la integración de la cadena de ADN pro viral realizada por el VIH en el ADN de la célula huésped.

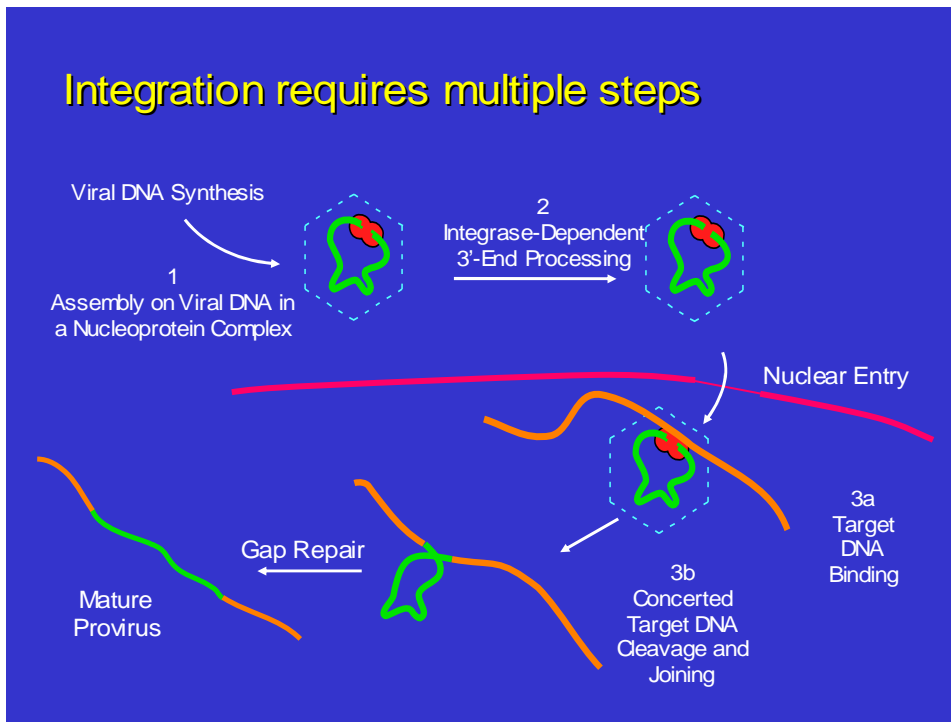
Así es como actúa el Inhibidor de la Integrasa: después de realizarse el proceso de transcripción inversa, la enzima de la Integrasa del virus, se une a los extremos de la cadena de ADN pro viral, creando un complejo denominado “complejo de preintegración viral”. Es en este contexto, en el que el inhibidor se une a la Integrasa.

A pesar de que el inhibidor se fija al complejo de preintegración viral, la Integrasa todavía procesa los extremos del ADN viral, eliminando los dos nucleótidos terminales.

El complejo fijado al inhibidor, penetra en el núcleo de la célula infectada pero, en presencia del inhibidor, el complejo y la Integrasa no pueden fijarse al ADN celular.

El ADN se convierte en un sustrato para enzimas de reparación celular que al final quedan como productos muertos en el proceso de infección del VIH.

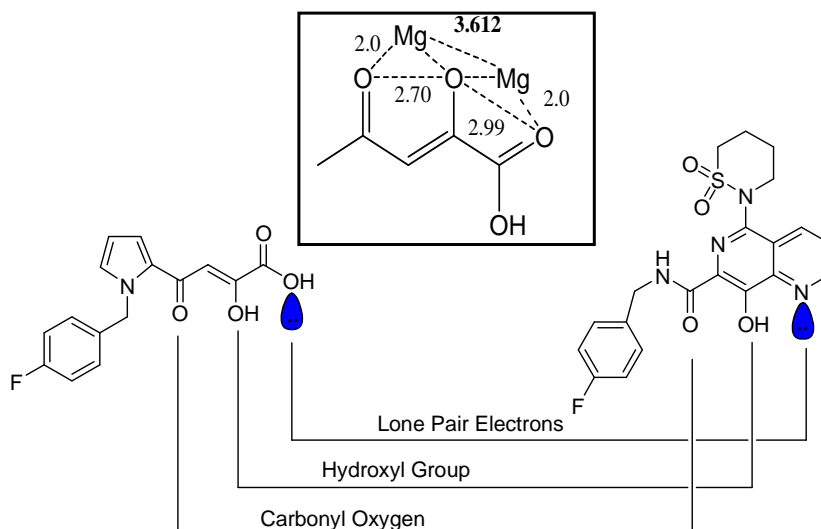
En el proceso de infección, el VIH queda bloqueado de forma irreversible y no se generan nuevos virus.



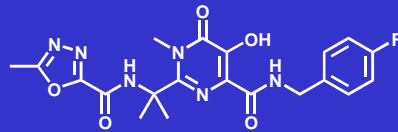
La Integración es un proceso que aglutina múltiples pasos; podríamos destacar una primera parte que denominamos integración "light" seguida de una segunda fase que sería la llamada "integración formal".

Este se realiza muy rápidamente y requiere un alto consumo de energía. Cabe destacar que la Integrasa, no comente tantos errores como la Transcriptasa Inversa.

**Both the metal binding pharmacophore and pendent substituent can be affected by mutations which mediate resistance to these agents**



## MK-0518: Preclinical Properties



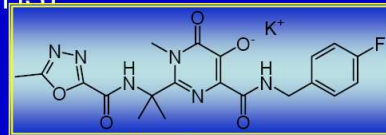
MK-0518

- Potent InSTI ( $IC_{50} \sim 10$  nM in strand transfer)
- *In vitro* antiviral  $CIC_{95} \sim 33 \pm 23$  nM (50% NHS); large # of isolates, HIV-2
- Additive/synergistic with currently licensed ARTs *in vitro*
- Active against HIV-1 isolates resistant to licensed ARTs
- Preclinical safety studies: no issues
- -9/12 month studies in rats and dog; no genotoxicity *in vitro* and *in vivo*
- Pharmacokinetics suitable for BID administration
- -Metabolized by glucuronidation/Low potential for drug interactions

Su farmacocinética ajusta su administración a 2 veces al día (cada 12 hrs). Se realizaron estudios en animales (de 9 a 12 meses); no presenta genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

## Raltegravir A Novel HIV-1 Integrase Inhibitor

- **Potent *in vitro* activity**
  - $IC_{95} = 33$  nM  $\pm$  23 nM (50% NHS)
  - Active against:
    - multi-drug resistant HIV-1
    - CCR5 and CXCR4 HIV-1
  - HIV resistant to MK-0518 remain sensitive to other ARTs
  - Synergistic *in vitro* with all current antiretroviral therapies
- **Preclinical evaluation**
  - Predominantly metabolized via glucuronidation (UGT1A1)
  - Not a potent inhibitor or inducer of CYP3A4



Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

RGV muestra una potente actividad *in vitro*; presenta sinergia al combinarse con otros fármacos ARV. Su metabolismo se realiza por glucuronización, utiliza la vía enzimática de la bilirrubina, como el ATV.

**FEAT:** ¿Esto quiere decir que se pueden administrar conjuntamente?

## INFORME NO CONFIDENCIAL

**MSD:** Si. A pesar de que se producen cambios en al Área bajo la curva y en la Concentración mínima de RGV cuando se administra conjuntamente con Atazanavir, dichos cambios no son clínicamente significativos.

### DESARROLLO DE RALTEGRAVIR



## Estudios Fase I

9

### Raltegravir

- Preclinical evaluation
  - Predominantly metabolized via glucuronidation (UGT1A1)
  - Not a potent inhibitor or inducer of CYP3A4

### Phase I summary

- Approximately 150 uninfected subjects
  - Data support dosing 100 - 800 mg orally BID without regard to food
    - Excellent tolerability
    - At 100 mg b.i.d., mean  $C_{12hr} > IC_{95}$
  - Drug interaction studies support dosing of raltegravir with other ARTs without dose adjustment



10



11

En la **Fase preclínica**, queda comprobado que la metabolización se realiza vía glucoronización, mediante el complejo enzimático UGT1A1.

Por tanto, no tiene potencia Inductora e Inhibidora del CYP3A4.

En la **Fase I**, se evaluaron aproximadamente a 150 personas. Se les administraron dosis comprendidas entre 100 mg y 800 mg. 2 veces al día por vía oral, y sin alimentos. Se evidencia que:

1. La tolerabilidad de RGV en todas las dosis fue buena.
2. En la dosis de 100 mg BID  $>IC_{95}$ .

Se realizan estudios sobre las posibles interacciones con otros fármacos ARV dependiendo de la dosis administrada.

## 1. Ensayos Clínicos (Fase II y III), Eficacia y Seguridad.



### Phase II studies

**Protocol 004: ART Naïve**

**Protocol 005: Treatment Experienced**

12

#### Protocol 004: treatment-naïve study

- Double-blind, randomized, dose-ranging
  - 2 sequential parts
    - Part I: 10-days monotherapy versus placebo
    - Part II: Raltegravir vs EFV plus tenofovir and 3TC
  - Enrollment complete (n = 206)
  - 24 Wk data available



13

**El protocolo 004**, es un ensayo clínico de **Fase II** en **pacientes naïve** al tratamiento ARV. Su diseño es aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, y de determinación de dosis. En él se determina la farmacocinética completa de RGV.

El total de pacientes enrolados fue de 206. Estos son los datos disponibles a 24 semanas.

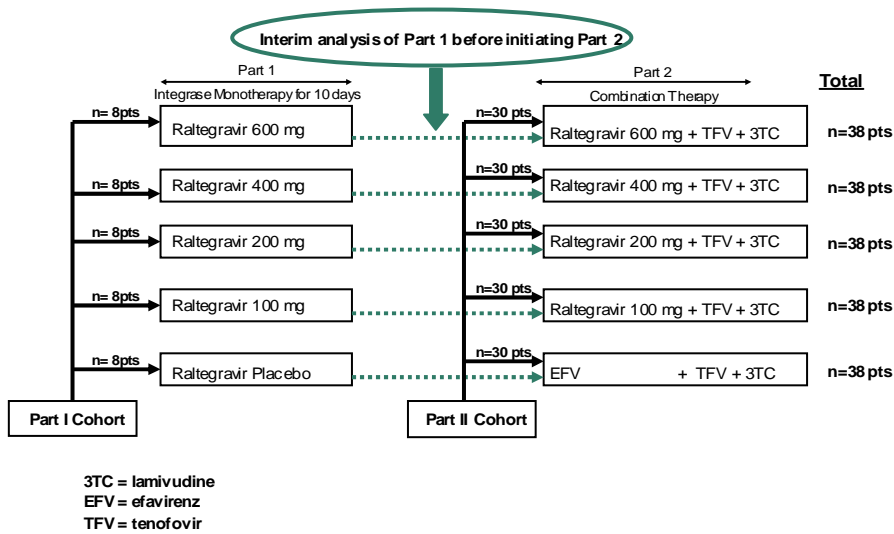
Se secuencia en dos partes:

- **Parte I:** Se compara RGV en monoterapia frente a placebo durante 10 días. Se evalúa la seguridad y posteriormente pasa a una 2ª parte.
- **Parte II:** Se compara RGV vs. EFV ambos, combinados con TFV y 3TC.

**FEAT:** ¿Cuáles fueron las dosis utilizadas?

**MSD:** 100, 200, 400 y 600 mg. dos veces al día.

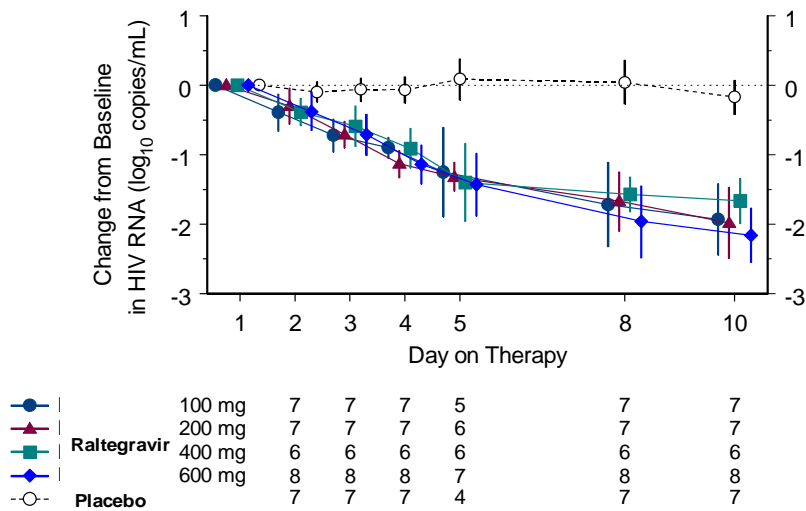
## Protocol 004: treatment-naïve study



14

**Parte I:** Prueba de concepto para conocer la actividad de RGV durante los 10 primeros días. En ella participan pocos pacientes, 8 en cada brazo, que recibieron las diferentes dosis, incluyendo placebo. (nº total de pacientes = 40).

## Protocol 004: raltegravir 10-day monotherapy (part I)



15

**MSD:** El descenso de la carga viral en 10 días fue casi de 2 Log (similar a los resultados del TMC 125). No existen datos de descensos de CV tan espectaculares al compararse con otros ARV en la misma prueba de concepto.

## MK-0518 Protocol 004 Part II

ART-naïve patients at Week 24 (Markowitz et al, IAC 2006, Ab THLB0214)  
85 – 95% with HIV RNA < 50 copies/mL

- Part I patients continued at same dose in Part II (pbo→efv)
- ~150 additional patients randomized for Part II
- Key inclusion criteria
  - Susceptible to EFV, 3TC , TFV (by genotype)
  - No prior ART (<7 days OK)
  - HIV RNA  $\geq$  5000 copies/mL
    - baseline stratification for HIV RNA  $\leq$  or  $>$  50,000 copies/mL
  - CD4  $\geq$  100 cells/mm<sup>3</sup>
- Endpoints
  - HIV RNA and CD4 counts, Adverse experiences

**Parte II:** Se trata de un análisis comparativo, al que se suman 150 pacientes.

- **Criterios de Inclusión:** ser sensibles a EFV, 3TC y TFV. (verificado mediante genotipado); no haber recibido terapia ARV con anterioridad; tener una CV  $\geq$  5000 copias/ml y un recuento de CD4  $\geq$  100 cél/mm<sup>3</sup>.
- **Los criterios de valoración:** recuento de CV, CD4 y Efectos Adversos.

Análisis por Intención de Tratar ITT (No Completado = Fracaso).

### Protocol 004: baseline patient characteristics

	100mg* N= 39	200mg* N= 39	400mg* N= 41	600mg* N= 40	EFV§ N=38
<b>Median Age (yrs)</b>	35	31	35	37	35
<b>Male</b>	85%	74%	90%	73%	76%
<b>Mean HIV RNA</b> copies/mL	55900	66300	43100	58500	55800
<b>Mean CD4 (cells/mm<sup>3</sup>)</b>	318	298	338	272	281
<b>History of AIDS</b>	31%	33%	29%	43%	34%

\* TFV + 3TC + Raltegravir

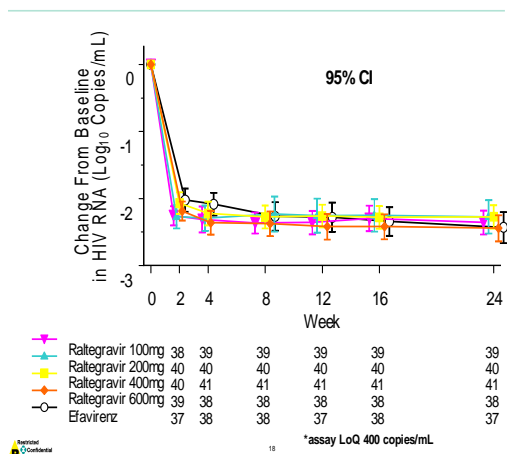
§ TFV + 3TC + Efavirenz 600mg q.h.s.



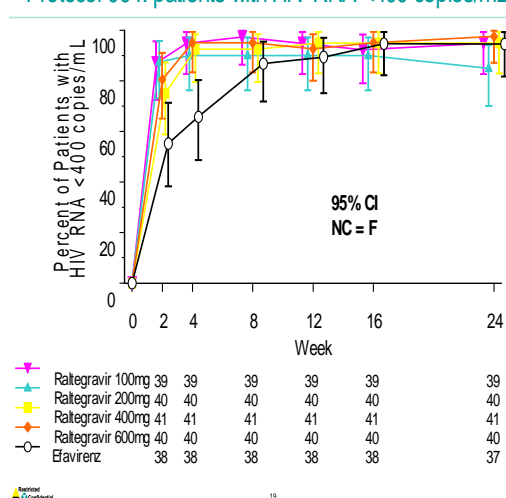
**FEAT:** ¿Cuales eran las medianas en las cargas virales Basales?

**MSD:** Ahora mismo no dispongo de ellas...

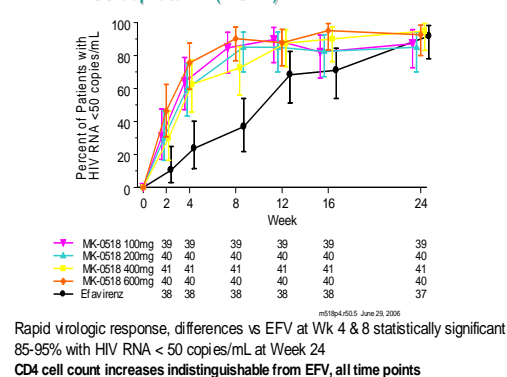
Protocol 004: HIV RNA change from baseline\*



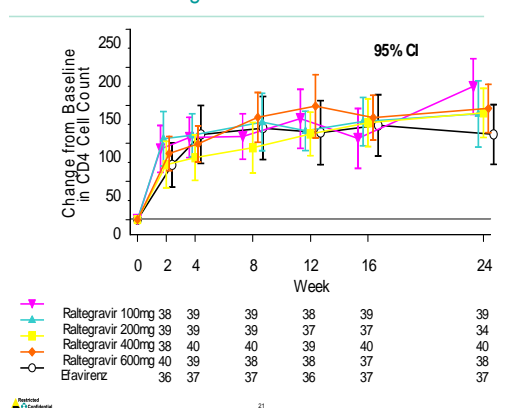
Protocol 004: patients with HIV RNA <400 copies/mL



Protocol 004 (MK-0518)- Percent of Patients with HIV RNA < 50 copies/mL (NC=F)



Protocol 004: change from baseline in CD4



**MSD:** Como veréis, entre la 4ª y la 8ª semana de tratamiento existe una rápida respuesta virológica de RGV frente a EFV. A la 4ª semana, aproximadamente el 60% de los pacientes del brazo de RGV alcanzaron <50 copias/ml.

Entre el 85 al 95% de los pacientes obtuvieron un descenso en su CV <50 copias/ml a la semana 24. **p<0.001.**

Todas las dosis alcanzaron una reducción de la CV de 2 Log.

Al cabo de las 24 semanas aumentó notablemente el recuento de células CD4.

**MSD:** Tras evaluar el descenso de la Carga Viral, la bioseguridad y la determinación farmacológica, se demuestra que éstas estaban 5 veces por encima del umbral que se buscaba. 95% IC (Concentración Inhibitoria).

## Protocol 004: common ( 5%) drug-related adverse events

	Raltegravir* (all doses) N=160 (%)	Efavirenz* N=38 (%)
<b>Nausea</b>	11	13
<b>Headache</b>	9	24
<b>Dizziness</b>	8	26
<b>Diarrhea</b>	7	11
<b>Insomnia</b>	7	11
<b>Abnormal dreams</b>	6	18
<b>Flatulence</b>	6	-

Additional AEs seen at  $\geq 5\%$  in efavirenz group:

Nightmare (11%)	Fatigue (5%)	* With TFV/3TC
Vomiting (8%)	Disturbance in attention (5%)	
Malaise (8%)	Lethargy (5%)	
	Anxiety (5%)	



22

**MSD:** Los Efectos Adversos en la rama de RGV fueron menores que en la rama de EFV, siendo los más comunes nauseas, mareos y dolor de cabeza. Como veréis, no hay toxicidad relacionada con dosis.

Los Efectos Secundarios adicionales observados en  $\geq 5\%$  de los pacientes pertenecientes al grupo de EFV (SUSTIVA®), fueron: pesadillas (11%), vómitos (8%), malestar (8%), fatiga (5%), trastorno de la atención (5%), letargo (5%), ansiedad (5%).

## Protocol 004: safety

- Raltegravir safety profile was similar to efavirenz (both with TFV/3TC)
  - Most clinical adverse experiences (AE) were mild to moderate
  - No dose-related toxicities identified
  - 8 serious adverse experiences overall (7/160 or 4% in the 4 Raltegravir groups, 1/38 or 3% in EFV group); none considered drug related
  - One discontinuation for increased AST/ALT
  - Grade 3 / 4 lab abnormalities uncommon



23

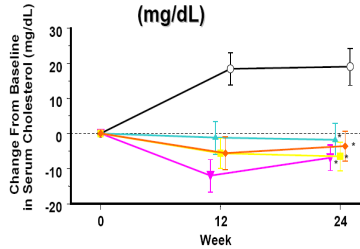
INFORME NO CONFIDENCIAL

**FEAT:** Vemos que hay una discontinuación de un paciente debido a un incremento en los niveles de la ASL/ALT. ¿En que grado se produjo?

**MSD:** En grado 2.

Protocol 004: lipids at week-24

Change from Baseline: Serum Cholesterol (mg/dL)



MK-0518 100mg	40	39	39
MK-0518 200mg	40	37	34
MK-0518 400mg	41	40	40
MK-0518 600mg	40	36	35
Efavirenz	37	36	36

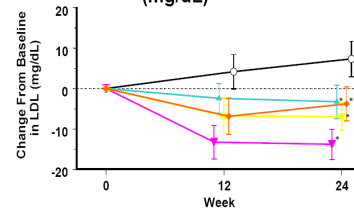
Each group dosed in combination with TFV/DTG. \*p<0.05 for comparison to efavirenz.



24

Protocol 004: lipids at week-24

Change from Baseline: Serum LDL-C (mg/dL)



MK-0518 100mg	38	34	36
MK-0518 200mg	40	37	34
MK-0518 400mg	41	40	40
MK-0518 600mg	40	31	33
Efavirenz	35	34	33

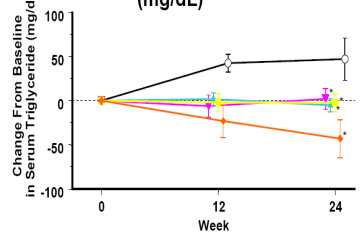
Each group dosed in combination with TFV/DTG. \*p<0.05 for comparison to efavirenz.



25

Protocol 004: lipids at week-24

Change from Baseline: Serum Triglyceride (mg/dL)



MK-0518 100mg	40	39	39
MK-0518 200mg	40	37	34
MK-0518 400mg	41	40	40
MK-0518 600mg	40	36	35
Efavirenz	37	36	36

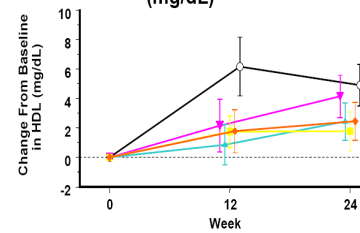
Each group dosed in combination with TFV/DTG. \*p<0.05 for comparison to efavirenz.



25

Protocol 004: lipids at week-24

Change from Baseline: Serum HDL-C (mg/dL)



MK-0518 100mg	40	37	39
MK-0518 200mg	40	37	34
MK-0518 400mg	41	40	40
MK-0518 600mg	40	33	35
Efavirenz	36	35	35

Each group dosed in combination with TFV/DTG.



27

**MSD:** A los participantes en este estudio, se les realizó un perfil lipídico y se observó que no hubo elevación en los niveles de colesterol y triglicéridos, ni siquiera en la dosis de 600mg.

Hemos de recalcar, que hubo una reducción del colesterol total y del LDL-C (colesterol malo) incluida la dosis de 600 mg. Son datos estadísticamente significativos. **p<0.05** en comparación con EFV.

**FEAT:** ¿Al final cual fue la dosis la elegida?

**MSD:** 400mg.

**FEAT:** ¿Por qué no la de 100mg?

**MSD:** ¿Por qué no la de 600 mg?

**FEAT:** ¿por el precio?

**MSD:** Después lo hablaremos, cuando llegue su momento...

## **ANEXO I**

Los datos a las 48 semanas de este estudio, actualmente en curso, fueron presentados en la 4ª Conferencia Internacional sobre el SIDA (IAS) dedicada a la Patogenia, Tratamiento y Prevención del VIH, celebrada en Sydney, Australia, y muestran lo siguiente:

### **Reducción de la viremia**

Tras 48 semanas de tratamiento, del 83% al 88% de los pacientes alcanzó reducciones del ARN del VIH hasta un valor <50 copias/ml con la pauta basada en RGV en todas las dosis estudiadas.

Los resultados fueron equivalentes en los pacientes tratados con la combinación que incluía EFV: el 87% de los pacientes logró reducciones del ARN del VIH hasta cifras <50 copias/ml en la semana 48.

### **Aumento de la cifra de linfocitos CD4**

Respecto al recuento de la cifra de linfocitos CD4, se observó que los pacientes de los dos grupos de tratamiento experimentaron un aumento de la cifra de linfocitos CD4. Las cifras basales medias eran de 271 a 338 células/mm<sup>3</sup> en los dos grupos. Tras 48 semanas de tratamiento, el aumento medio con respecto al valor basal de la cifra de linfocitos CD4 varió entre 144 y 221 cél/mm<sup>3</sup> en los grupos de RGV y fue de 170 cél/mm<sup>3</sup> en el de EFV.

### **Seguridad**

RGV muestra un perfil de tolerabilidad favorable, los datos demuestran que continúa el efecto mínimo sobre las concentraciones de los lípidos.

Ambos tratamientos fueron bien tolerados en general. RGV tuvo un efecto mínimo sobre las concentraciones séricas de colesterol total y de las LDL, los triglicéridos séricos y del cociente entre colesterol total y colesterol HDL.

Las variaciones medias entre el momento basal y la semana 48 en los pacientes tratados con RGV (combinando todas las dosis) y en los que recibieron EFV fueron, respectivamente:

- de -2,3 mg/dl y +20,7 mg/dl (p <0,001) en el colesterol total;
- de -7,5 mg/dl y +3,0 mg/dl (p =0,016) en el colesterol LDL;
- de -1,0 mg/dl y +49,5 mg/dl (p =0,068) en los triglicéridos;
- de -0,59 y -0,47 (p =0,52) en el cociente entre colesterol total y colesterol HDL.

Los Acontecimientos Adversos clínicos fueron de intensidad leve a moderada por lo general; los más frecuentes fueron las náuseas, los mareos y la cefalea.

Los acontecimientos adversos neuropsiquiátricos, como sueños anómalos, depresión, pesadillas e ideas suicidas, fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con RGV (combinando todas las dosis) que en los tratados con EFV; se dieron respectivamente en el 8% y en el 21% de los pacientes hasta la semana 8, y en el 13% y el 29% de los pacientes hasta la semana 48.

## Raltegravir Clinical Development Summary Part I

- **Phase II**
  - Treatment-naïve patients
    - 10-days monotherapy; HIV RNA declined by 1.7-2.2 log<sub>10</sub>
    - Chronic therapy at Week 24
      - Versus efavirenz both with tenofovir and lamivudine
      - Efficacy and tolerability similar to efavirenz
      - Faster viralload decline
  - Treatment-experienced patients
    - Chronic therapy at Week 24
      - Versus placebo both in combination with OBT
      - Efficacy superior to placebo for all MK-0518 doses
      - Tolerability similar to placebo for all MK-0518 doses

### **ESTUDIOS EN FASE II:**

#### **Protocol 005: treatment experienced**

---

- Double-blind, randomized, dose-ranging
  - raltegravir vs. placebo, plus OBT
  - enrollment complete (n = 179)
  - 24-week data available



**El Protocolo 005**, es un estudio de **Fase II en pacientes pretratados**, de búsqueda de dosis. Se comparan dosis de 200, 400, y 600 mg de RGV frente a Placebo todos ellos combinados con TBO, (Terapia de Base Optimizada) y en la que participan en total 179 pacientes.

Seguimiento a las 24 semanas.

Estudio multinacional, se realiza en Europa, Norte y Sur de América y Asia.

## MK-0518 Protocol P005

Patients with triple class resistant virus (Grinsztejn et al, CROI 2006, Ab159LB)  
56 – 72% with HIV RNA < 50 copies/mL

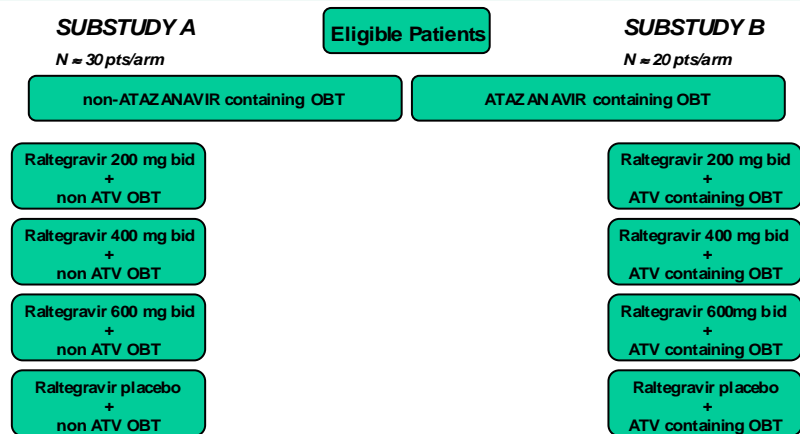
- Randomized, double-blind
  - 200, or 400, or 600 mg MK-0518 b.i.d. p.o. vs Placebo
    - All in combination with optimized background therapy (OBT)
  - Baseline stratification
    - Use of enfuvirtide (T-20) in OBT, Resistant to 1 PI or > 1 PI at entry
- Key Inclusion Criteria
  - Documented genotypic/phenotypic resistance to
    - ≥ 1 drug in each of 3 classes (NNRTI + NRTI + PI)
  - HIV RNA > 5000 copies/mL and CD4 > 50 cells/mm<sup>3</sup>
- Endpoints at Week 24
  - HIV RNA and CD4 counts; Adverse experiences

El *Endpoint* inicial es obtener niveles de CV <400 copias/ml y un descenso de CV de 1Log a la semana 24.

**MSD:** Los datos de descenso de la Carga Viral son de <400 copias/ml, pero los traigo exprofeso a <50 copias/ml, ya que en la actualidad la recomendación ofrecida por la mayoría de los paneles expertos sitúa el objetivo de la terapia de rescate igual que la de un paciente naïve, CV<50 copias/ml.

**MSD:** Resultados a los 6 meses de seguimiento, publicados en *The Lancet*.

## Phase II treatment-experienced study design



- OBT (optimized background therapy) based on screening genotypic/phenotypic resistance tests
- “Open label compassionate treatment arm” for virologic failure at week 16 or beyond
- Protocol amendment upon Phase III dose selection:
  - After at least 24 weeks of double-blind, dose-ranging, period, all patients switched to receive open-label raltegravir 400 mg b.i.d.

**MSD:** No se encontraron diferencias significativas con la rama que incluía ATV en la TBO, lo que hizo que se unieran las 2 ramas para el análisis final.

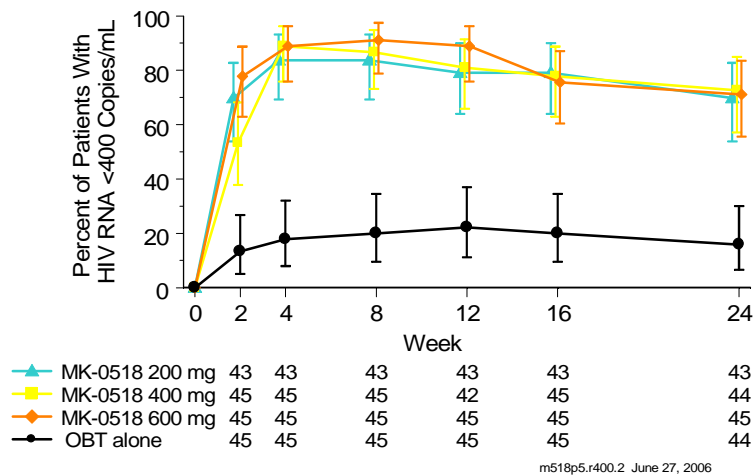
## MK-0518 P005 Treatment-experienced Study: Baseline Patient Characteristics

	MK-0518*			Placebo*
	200 mg N=43	400 mg N=45	600 mg N=45	N=45
Median Age (yrs)	43	43	44	43
Male	84%	89%	91%	89%
Mean log <sub>10</sub> HIV RNA	4.6	4.8	4.7	4.7
Mean CD4 Count (/mm <sup>3</sup> )	245	221	220	274
Median Years of Prior ARTs	9	10	9	9
OBT: Median # of ARTs	4	4	4	4
PSS <sup>§</sup> : 0 to all ARTs	20 (47%)	26 (58%)	22 (49%)	19 (42%)
PSS <sup>§</sup> : 0 to PI	42 (98%)	42 (93%)	40 (89%)	39 (87%)
# pts with enfuvirtide as new OBT + OBT	12 (28%)	9 (20%)	11 (24%)	10 (22%)

§ PSS = Phenotypic sensitivity score by Phenosense GT  
Enfuvirtide is not included in the PSS since there is no clinical cut-off.

El 90% de los pacientes, habían tenido una enfermedad definitiva de SIDA.

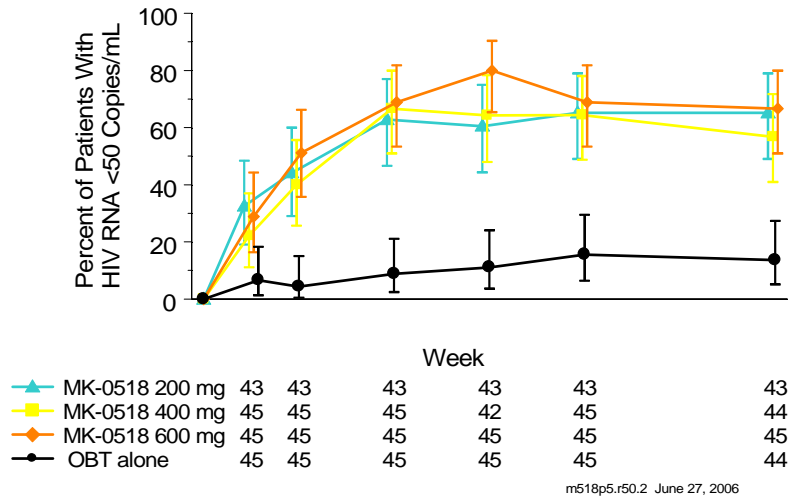
## MK-0518 P005: % Patients (95% CI) with HIV RNA <400 copies/mL (NC = F)



Entre un 70 a un 73% de los pacientes del brazo de RGV alcanzaron <400 copias/ml de VIH-RNA a la semana 24.

Los pacientes que no llegaron a completar el estudio se consideraron como fracaso. (NC = F).

### MK-0518 P005 (Triple class resistant): % Patients (95% CI) with HIV RNA <50 copies/mL (NC = F)



**70-73% with HIV RNA <400 copies/mL at week 24**

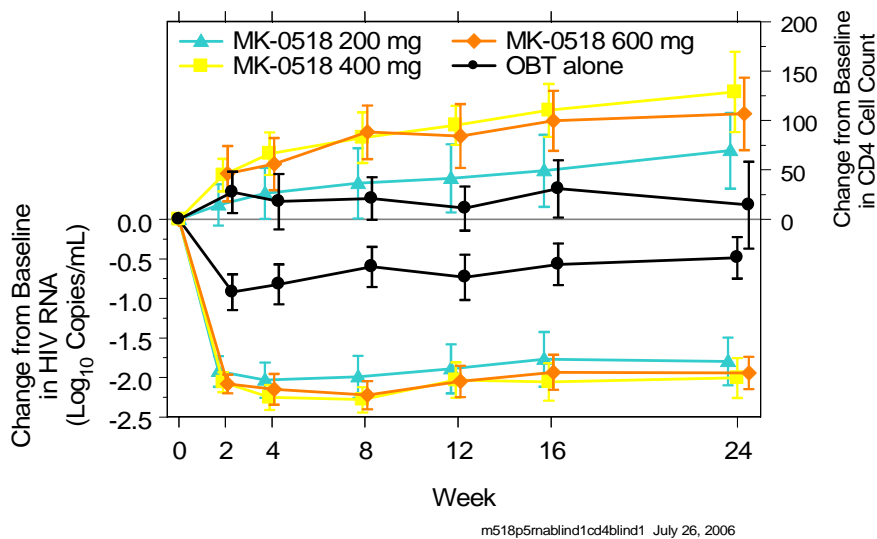
**57-67% with HIV RNA < 50 copies/mL at Week 24**

Entre un 57% a un 67% de los pacientes del brazo de RGV alcanzaron <50 copias/ml a la semana 24. Porcentaje por ramas:

- 61% en la dosis de 200mg.
- 58% en la dosis de 400mg.
- 67% en la dosis de 600mg.

**MSD:** Los resultados obtenidos (CV<50 copias/ml) en la rama comparadora, son muy similares a los obtenidos en los pacientes tratados con TPV/r provenientes de los ensayos RESIST.

### MK-0518 P005: Change from Baseline in CD4 cell counts and HIV RNA (95% CI)



**MSD:** La Recuperación Inmunológica fue rápida y buena.

## MK-0518 P005: Week 24 Efficacy by Baseline PSS \*

	N	% HIV RNA <400 copies/mL (95% CI)		
		PSS = 0	N	PSS = 1-2
MK-0518 200 bid**	13	54 (25, 81)	25	84 (64, 95)
MK-0518 400 bid**	13	69 (39, 91)	26	77 (56, 91)
MK-0518 600 bid**	13	62 (32, 86)	28	75 (55, 89)
OBT alone	11	0 (0, 28)	27	19 (6, 38)

\* PSS = Phenotypic Sensitivity Score; enfuvirtide was counted as active drug.

\*\* + OBT

**MSD:** Tras estudiar estos parámetros:

- La similitud en la **Eficacia Viral** de las distintas dosis.
- La dosis que ofrecía el menor potencial de **Interacción** con otros fármacos, en especial, ARV.
- La ventaja en la **Farmacocinética**.

Se decidió elegir la dosis de 400 mg, a razón de 2 veces al día.

### Protocol 005 Safety (1)

- MK-0518 (all doses) safety profile similar to placebo
- There were no dose-related toxicities
- Most clinical adverse experiences (AE): mild to moderate
- Lab AE: increased blood bilirubin concentration in 3 (7,0%); 4(8,9%); 2 (4,4%) and 2(4,4%) in the 200 mg (n=43), 400mg (n=45) and 600 mg (n=45) doses of MK-518 and placebo respectively. All of these patients were receiving PIs known to be associated with hyperbilirubinemia (atazanavir-10 pt- or indinavir -1 pt) in their background regimen



Ginsztajn B. et al, Lancet 2007; 369: 1261-69

38

**FEAT:** Vemos que hay pacientes que tuvieron un incremento en las concentraciones de Bilirrubina. ¿Nos podrías dar más datos?

## INFORME NO CONFIDENCIAL

**MSD:** Este incremento dió lugar a ictericia; En cuanto a ictericia clínica, (es decir a simple vista) el porcentaje fue menor del 3%. No está probado que su origen fuera RGV, pudo ser a causa de los IPs incluidos en la TBO.

### Protocol 005 Safety (2)

#### Most Common Drug-Related Clinical AE (Incidence $\geq$ 5% in at least one treatment group)

	MK-0518*			Placebo*
	200 mg	400 mg	600 mg	
	N = 43	N = 45	N = 45	N = 45
Diarrhea	5 (11,6%)	1 (2%)	0 (0%)	7 (16%)
Nausea	3 (7%)	2 (4%)	5 (11%)	5 (11%)
Fatigue	4 (9%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (2%)
Injection site reaction	1 (2%)	3 (7%)	4 (8,9%)	3 (7%)
Headache	4 (9%)	0 (0%)	2 (4%)	3 (7%)
Pruritus	1 (2%)	2 (4%)	3 (7%)	0 (0%)



Grinsztajn B. et al, Lancet 2007; 369: 1261-69

37

**MSD:** Como veréis, no existe toxicidad relacionada con la dosis, y en general, hay una buena tolerancia. El efecto adverso más común es la diarrea. No hay síntomas llamativos.

**FEAT:** ¿Cual es la estrategia que ha primado respecto a pacientes naïve?

**MSD:** Han primado los datos biomédicos. Respecto a otros factores no os se contestar.

**FEAT:** ¿Y en cuanto al precio? Intentamos comprender la estrategia de la compañía en relación al -precio/ pacientes naïve-.

Por ejemplo, la estrategia de Gilead consiste en tener dos precios, uno para dosis en pretratados y otro para dosis en naïve.

**MSD:** No podemos comentar temas de precio antes de que presentemos el fármaco al Ministerio.

**MSD:** Se van a presentar estos datos tanto a la FDA como a la EMEA, y es lo que nos van a valorar para pacientes pretratados.

**FEAT:** Casi un 70% de los pacientes estuvieron en monoterapia virtual con RGV y alcanzaron <50 copias; son datos muy llamativos.

**ESTUDIOS EN FASE III**

## Raltegravir Clinical Development Summary Part II

- **Phase III**

In patients with advanced HIV infection, failing ARTs with multi-drug resistant virus, raltegravir + OBT

- Was generally well tolerated
  - with safety profile comparable to that of placebo + OBT
  - with few adverse experiences leading to discontinuation
- Had potent and superior antiretroviral activity compared to placebo + OBT at Week 16
  - Partial data at Week 24 shows similar response
  - When raltegravir was combined with enfuvirtide and/or darunavir, >90% achieved HIV RNA < 400 copies /mL

## BENCHMRK-1 & 2: Study Design

- 2 identical ongoing Phase III studies (in different countries)
- Randomized, double-blind, placebo controlled
- Raltegravir 400 mg b.i.d. vs placebo (randomized 2:1)
  - All in combination with optimized background therapy (OBT)
  - Selected investigational ART permitted as OBT
- Key Inclusion Criteria
  - Documented genotypic/phenotypic resistance to  $\geq 1$  drug in each of 3 classes (NNRTI + NRTI + PI)
  - HIV RNA > 1000 copies/mL
- Endpoints at Week 16
  - HIV RNA and CD4 counts
  - Adverse experiences
- DSMB monitored study
- Patients virologically failing after  $\geq 16$  weeks of therapy could enter an open-label raltegravir arm (OLpVF)

**El BENCHMRK 1 y 2** son dos ensayos multinacionales en **Fase III** realizados en paralelo, que evalúan la eficacia y la seguridad de RGV en pacientes pretratados.

**El BENCHMRK-1, (Protocolo 018)**, se realiza en Europa, Asia/Pacífico y Perú y cuenta con 350 pacientes.

**El BENCHMRK-2, (Protocolo 019)**, se lleva a cabo en Norteamérica y Sudamérica y recluta a 349 pacientes.

## INFORME NO CONFIDENCIAL

Ambos ensayos son de idéntico diseño, aleatorizado, doble ciego y controlado con Placebo. La dosis elegida es de 1 comprimido de 400mg de RGV dos veces al día + la TBO (Terapia de Base Optimizada) vs Placebo. (La aleatorización es 2:1).

- Criterios de Inclusión: Personas con VIH, resistentes al menos a 1 fármaco de las 3 familias de ARV: ITIN, ITINN e IP (datos documentados mediante la realización de test genotípicos y fenotípicos) y con Carga Viral > 1000 copias/ml.
- Criterios de Valoración primarios (*Endpoints*): El ARN de VIH-1, los recuentos de células CD4, y los Efectos Secundarios a la semana 16.

Brazo de RGV + TBO: BENCHMRK-1 (n = 232) y BENCHMRK-2 (n = 230). En total hubo 462 pacientes en este brazo, repartidos en ambos estudios.

Brazo de Placebo + TBO, BENCHMRK-1 (n = 118) y BENCHMRK-2 (n = 119).

Participaron entre un 5% y un 20% pacientes coinfectados con virus de hepatitis B y C.

Como parte de la TBO, se permitió utilizar ARV en experimentación.

La duración total de los estudios será de 48 semanas.

### BENCHMRK-1 & 2 : Baseline Characteristics

	BENCHMRK-1		BENCHMRK-2	
	Raltegravir + OBT N = 232	Placebo + OBT N = 118	Raltegravir + OBT N = 230	Placebo + OBT N = 119
Mean Age, yrs (SD)	46 (9)	44 (8)	45 (9)	46 (8)
% Male	84	87	91	90
% Caucasian	75	81	55	65
Mean CD4 Count, cells/mm <sup>3</sup>	156	153	146	163
GM Viral Load, copies/mL (log <sub>10</sub> HIV RNA)	40519 (4.6)	31828 (4.5)	48366 (4.7)	47789 (4.7)
% AIDS	94	90	91	92
Median Yrs of Prior ARTs (median # ART)	11 (12)	10 (12)	10 (12)	10 (12)
% Hep B+/% Hep C+	8/15	4/20	10/3	3/4
% GSS <sup>§</sup> 0/1	30/33	29/41	20/44	26/40
% PSS <sup>§</sup> 0/1	19/29	18/33	10/34	19/27
% new enfuvirtide in OBT	21	20	19	20
% new darunavir in OBT	27	25	45	50

§ GSS/PSS = total ART in OBT to which pt's virus showed geno/phenotypic sensitivity by Phenosense GT assay. Enfuvirtide and darunavir use in naïve patients were each counted as + 1 active agent and added to GSS/PSS

**FEAT:** La proporción de mujeres enroladas tanto en éste, como en los anteriores estudios es bajísima. Es una vergüenza...

**MSD:** Existe el propósito real y firme de la compañía de realizar ensayos en "poblaciones minoritarias".

## INFORME NO CONFIDENCIAL

**FEAT:** Ya, pero precisamente en el ámbito del VIH, la mujer no es una población minoritaria...

**MSD:** De acuerdo, pero en la participación en los ensayos, si.

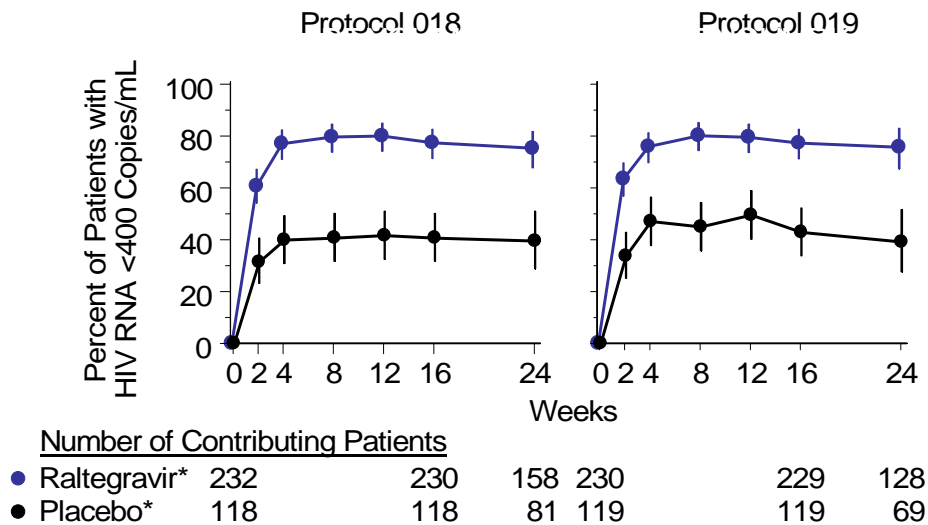
Hemos de decir que, niños, sexo y etnia son prioridades de estudio por parte de MSD.

**FEAT:** Son muy buenas palabras, pero la realidad continua siendo la misma. Para que la situación cambiara, quizás las Agencias Reguladoras tendrían que exigir un porcentaje mínimo de presencia de personas con estas características.

**FEAT:** ¿Nos podéis dar datos sobre las personas mayores de 55 años que hayan participado en los diferentes ensayos?

**MSD:** No, En este momento no dispongo de ellos.

### Percent of Patients with Virologic Response <400 Copies/mL (Non-Completer = Failure)



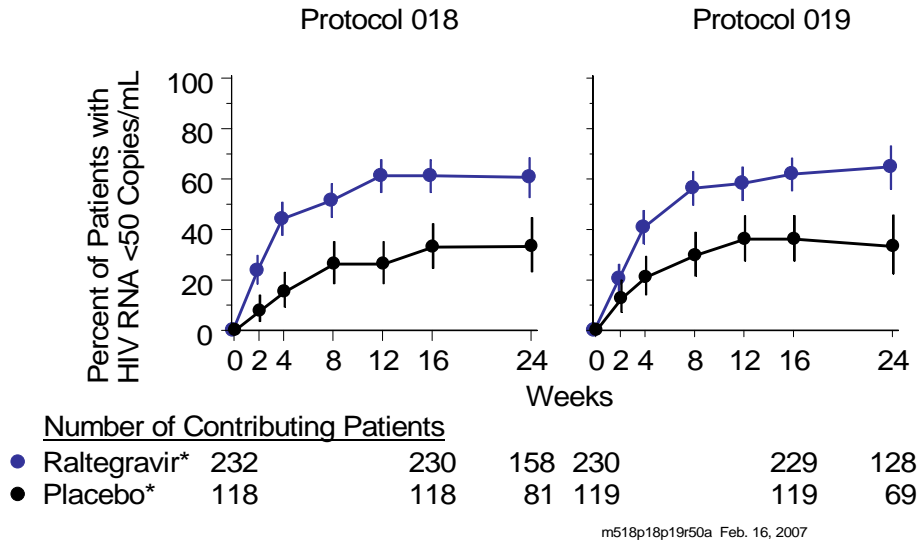
m518p18p19r400a Feb. 16, 2007

Análisis por Intención de Tratar (ITT). Los pacientes que no llegaron a completar el estudio se consideraron como fracaso. (NC = F).

Un total del 77% de los pacientes obtuvo un descenso de la CV por debajo de 400 copias en comparación al 41% y al 43% de los pertenecientes al brazo placebo.

**$p < 0,001$**  a la semana 16.

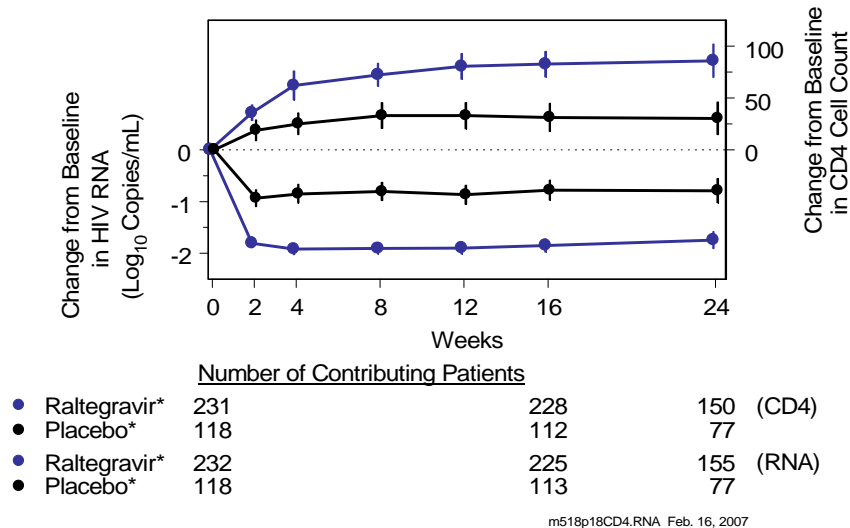
## Percent of Patients with Virologic Response <50 Copies/mL (Non-Completer = Failure)



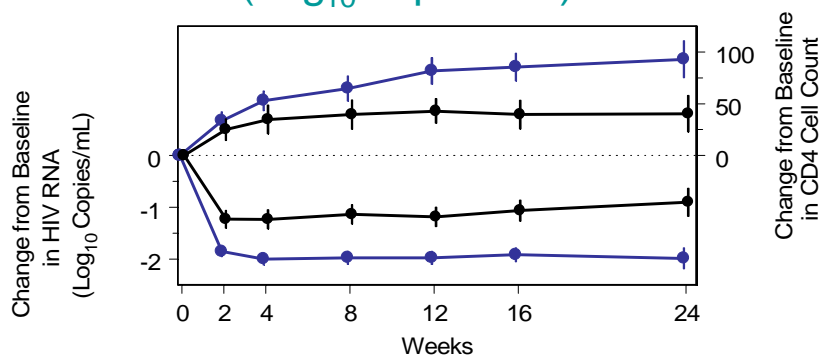
Un total del 61% de los pacientes del B-1 y un 62% del B-2, obtuvieron una CV por debajo de 50 copias en comparación al 33% y al 36% de los pertenecientes al brazo placebo.  
**p<0,001** a la semana 16.

Se definió como fracaso, el hecho de presentar menos de 1 Log de descenso en la CV y estar por encima de 400 copias/ml o rebote viral, definido como: niveles de CV superiores a 400 copias una vez alcanzado niveles por debajo de este umbral y rebote de 1 Log o más por encima del valor nadir de CV.

## BENCHMRK-1: Mean change from baseline (95% CI) in CD4 (cells/mm<sup>3</sup>) and HIV RNA (log<sub>10</sub> copies/mL)



## BENCHMRK-2: Mean change from baseline (95% CI) in CD4 (cells/mm<sup>3</sup>) and HIV RNA (Log<sub>10</sub> copies/mL)

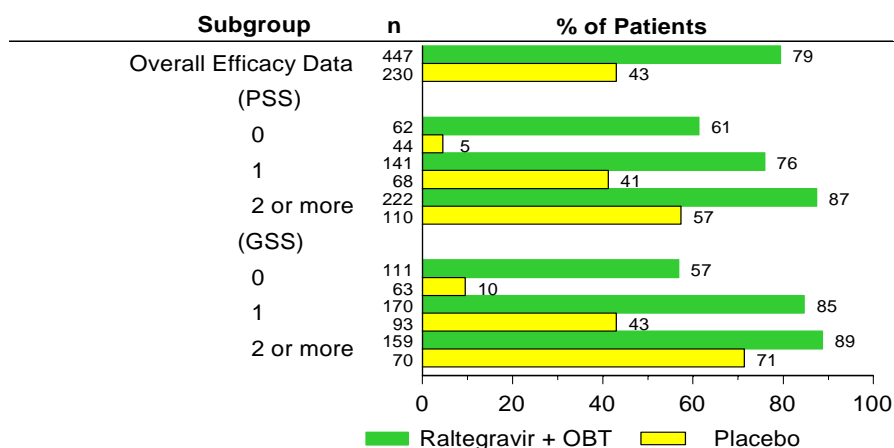


	Number of Contributing Patients		
● Raltegravir*	230	217	123 (CD4)
● Placebo*	119	117	68
● Raltegravir*	230	222	125 (RNA)
● Placebo*	119	117	68

m518p19erm.CD4.RNA Feb. 16, 2007

En conjunto (B-1 y B-2), los CD4 ascendieron en 80 y 30 cél/mm<sup>3</sup> en el grupo de RGV y PLB, respectivamente. ***p* < 0,001**.

## Combined Efficacy\* (2) – % Patients with HIV RNA < 400 copies/mL at Week 16 by PSS/GSS of OBT



m518p18p19bar400b1

\* Virological failures carried forward

**PSS:** marcador de susceptibilidad fenotípica.

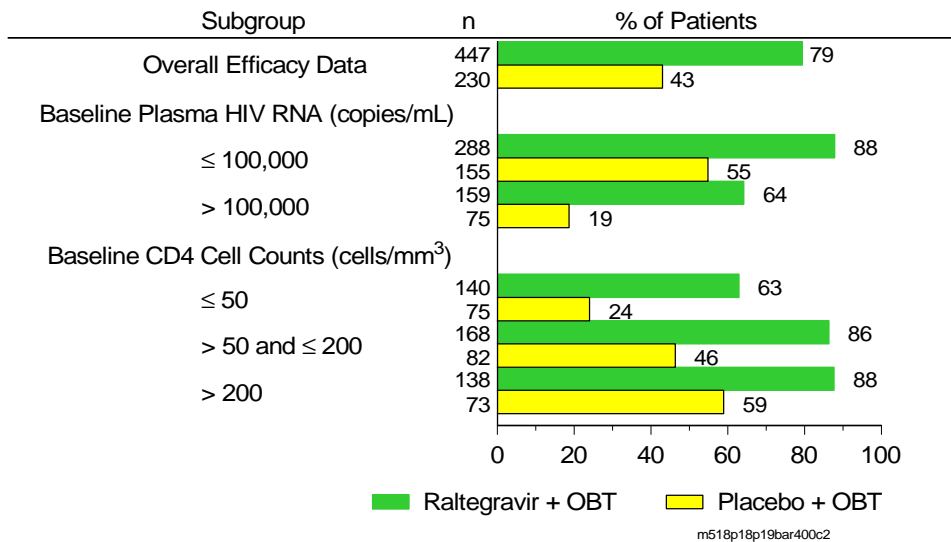
**GSS:** marcador de susceptibilidad genotípica.

**Análisis estadístico:** Fracaso Viroológico llevado al final.

**FEAT:** ¿Qué laboratorio realizó los test de resistencia?

**MSD:** Monogram.

Combined Efficacy\* (3) –% Patients with HIV RNA < 400 copies/mL at Week 16 by Baseline HIV RNA and CD4 Cell Count



Estos son los **datos de Eficacia Totales**:

Cuando se evaluaba la inclusión de T-20 en el régimen, el 90% de los pacientes del grupo RGV tenían CV<400 copias frente al 63% en el grupo PLB.

Cuando se incluyó DRV, la cifra era 90% frente a 55% del grupo PLB.

Cuando eran incluidos ambos fármacos, la respuesta fue del 98% frente al 87% del brazo PLB.

**MSD:** Habéis podido observar que con 2 o más fármacos activos casi el 90% de los pacientes presentaron carga viral <400 copias/ml.

**FEAT:** Esta cuestión va a ser fundamental a la hora de prescribir el fármaco. El hecho de como se va a realizar la secuenciación será muy importante, pues a más fármacos activos mejores serán los resultados.

¿Tenéis previsto sesiones de educación o de información con los clínicos para un correcto manejo de RGV?

**MSD:** Si. Hemos elaborado un plan de sesiones a realizar con los clínicos para que se le pueda sacar el mayor partido al fármaco. Si tenéis algunas ideas, sería bueno compartirlas...

**FEAT:** Si. Por ejemplo, que el plan se realice por igual en todo el territorio español, pues existen muchas diferencias por Comunidades Autónomas. Las compañías se suelen centrar en grandes hospitales y grandes ciudades, produciéndose una disfunción geográfica y quedando muchos profesionales alejados de la información.

**MSD:** Tenéis razón, este plan de actuación no solo proyecta llegar a ciudades como Madrid o Barcelona, si no que pretende llegar a todos los hospitales.

## INFORME NO CONFIDENCIAL

**MSD:** Queremos que haya un delegado en cada hospital. Vamos a realizar reuniones presenciales, o vía Internet, queremos que haya una comunicación continua.

El valor añadido de la industria, es que proporcione formación a los clínicos. Queremos facilitar la máxima información sobre nuestros productos.

**FEAT:** Es que no tenéis más remedio que hacerlo así. Nos parece muy interesante que tengáis un plan de educación, pero ahora con el Acceso Expandido ¿estáis informando a los clínicos?

**MSD:** No de manera universal. El propósito es comunicar a nivel de CC AA. y encontrar otras vías de comunicación porque sabemos que hay muchas preguntas que responder.

Tenemos la vía de comunicación abierta para vosotros.

**FEAT:** Como lección, os puede servir lo que ocurrió con Fuzeon<sup>®</sup>, por ejemplo; recordad que fue un desastre, pues el mensaje del producto no llegó bien y el fármaco no se aprovechó todo lo que se podía.

**FEAT:** Y retomando el tema del "valor añadido", debéis recordar que antes no se podían prescribir 2 fármacos experimentales juntos y gracias a la labor de los grupos comunitarios como el EATG, esto ahora es posible.

## BENCHMRK-1 & 2: Summary of Clinical Adverse Experiences

Adverse Experiences (AE)	BENCHMRK-1		BENCHMRK-2	
	Raltegravir + OBT N = 232 %	Placebo + OBT N = 118 %	Raltegravir + OBT N = 230 %	Placebo + OBT N = 119 %
Mean Exposure (weeks)	26.0	23.0	25.3	22.5
Any AE	81.0	83.1	80.9	86.6
Drug-related* AE	43.5	50.8	53.0	52.1
Serious AE	10.8	13.6	9.6	14.3
Serious drug-related* AE	2.2	0.0	1.3	2.5
Death	1.3	0.8	1.3	0.0
AE leading to discontinuation	1.7	3.4	1.7	0.8

\*Drug-related = considered possibly, probably, or definitely related to raltegravir/placebo ± OBT or to OBT alone

All comparisons have nominal p-values > 0.10

Los Efectos Secundarios clínicos y anomalías de laboratorio en el grupo de Raltegravir + TBO son comparables al grupo Placebo + TBO.

## Treatment- experienced Patients

### Integrated Summary of Efficacy (Protocol 005, BENCHMRK-1 & -2)

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

#### Treatment-experienced Patients' Baseline Characteristics

	Protocol 005		BENCHMRK- 1 & 2	
	Raltegravir 400 mg b.i.d.† N = 45	Placebo† N = 45	Raltegravir 400 mg b.i.d.† N = 462	Placebo† N = 237
Median Age, yrs (range)	43 (32-69)	43 (29-59)	45 (16-74)	45 (17-70)
% Male	89	89	88	89
% Caucasian	78	73	65	73
Median CD4 Count, cells/mm <sup>3</sup> (range)	196 (68-673)	246 (37-880)	119 (1-792)	123 (0-759)
GM Viral Load, copies/mL (log <sub>10</sub> HIV RNA)	59108	47433	44252	39034
% AIDS	87	80	92	91
Median Yrs of Prior ARTs (median # ART)	11 (13)	10 (12)	10 (12)	10 (12)
Hep B+ and/or Hep C+ n (%)	1 (2.2)	2 (4.4)	77 (16.7)	36 (15.2)
% GSS <sup>§</sup> 0/1	71/22	51/22	25/39	27/41
% PSS <sup>§</sup> 0/1	49/29	29/29	15/31	19/30
% new enfuvirtide in OBT	18	22	20	20
% new darunavir in OBT	-	-	36	38

† Plus OBT

§ GSS/PSS = total ART in OBT to which pt's virus showed geno/phenotypic sensitivity by Phenosense GT assay. Enfuvirtide and darunavir use in naïve patients were each counted as + 1 active agent and added to GSS/PSS

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

Las Características Basales indican que la mayoría de los participantes son hombres, de raza caucásica y con una media de edad que oscila entre 43 y 45 años; que prevalece un alto porcentaje de pacientes con SIDA (alrededor de un 90%) con una media de 10/11 años en TAR y que se incluyeron un escaso nº de pacientes coinfectados por VHC.

## Treatment-experienced Patients Integrated Outcome

Outcome at Week 24	Protocol 005		BENCHMRK 1 & 2	
	Raltegravir 400 mg b.i.d. <sup>†</sup> (N=45)	Placebo <sup>†</sup> (N=45)	Raltegravir 400 mg b.i.d. <sup>†</sup> (N=462)	Placebo <sup>†</sup> (N=237)
Pts with Week 24 data	45	45	286	150
Pts with HIV RNA <400 copies/mL	71.1 %	15.6 %	75.5%	39.3 %
Pts with HIV RNA <50 copies/mL	55.6 %	13.3 %	62.6 %	33.3 %
Virologic Failure (confirmed) <sup>‡</sup>	26.7 %	77.8 %	16.0 %	51.1 %
Non responder <sup>‡</sup>	0 %	55.6 %	2.8 %	32.9 %
Rebound <sup>‡</sup>	26.7 %	22.2 %	13.2 %	18.1 %

<sup>†</sup> Plus OBT

<sup>‡</sup> Virologic failure: defined as non-responders who did not achieve >1.0 log<sub>10</sub> HIV RNA reduction or <400 HIV RNA copies/mL by Week 16, or viral rebound, which was defined as: (a) HIV RNA >400 copies/mL (on 2 consecutive measurements at least 1 week apart) after initial response with HIV RNA <400 copies/mL, or (b) >1.0 log<sub>10</sub> increase in HIV RNA above nadir level (on 2 consecutive measurements at least 1 week apart).

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

Esta diapositiva presenta el porcentaje de pacientes que alcanzaron una Carga Viral <400 y de <50 copias/ml, tanto en el Protocolo 005, como en los BENCHMRK 1 y 2, así como de los que obtuvieron fallo virológico.

Se definió como fracaso, el hecho de presentar menos de 1 Log de descenso en la CV y estar por encima de 400 copias/ml tras 16 semanas de seguimiento o rebote viral. Rebote viral definido como: niveles de CV superiores a 400 copias una vez alcanzado niveles por debajo de este umbral y rebote de 1 Log o más por encima del valor nadir de CV.

## Treatment- experienced Patients

### Integrated Summary of Safety (Protocol 005, BENCHMRK-1 & -2)

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

## Summary of Clinical Adverse Experiences (P005, BENCHMRK-1 & 2)

	Raltegravir 400 mg b.i.d. <sup>†</sup> N = 507	Placebo <sup>†</sup> N= 282
Median Follow-Up (Weeks)	26.4	21.4
Patient-Years at Risk (PYR)	260.8	126.6
Any AE	81.1%	84.4%
Drug-related <sup>‡</sup> AE	47.7 %	51.8%
Serious AE	10.7%	12.8%
Serious drug-related <sup>‡</sup> AE	1.6%	1.8%
Death	1.2%	1.1%
AE leading to discontinuation	1.6%	1.4%

<sup>†</sup> Plus OBT

<sup>‡</sup> Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to any drug in the regimen (MK-0518/placebo alone or in combination with OBT, or OBT alone)

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

**FEAT:** ¿A que grados corresponden estos porcentajes?

**MSD:** Mayor de grado 1.

## Drug-Related<sup>†</sup> Adverse Events of Moderate to Severe Intensity in ≥ 2% of Treatment-Experienced Patients (P005, BENCHMRK-1 & 2)

	Raltegravir 400 mg b.i.d. + OBT (N=507)	Placebo + OBT (N=282)
Median Follow-Up (Weeks)	26.4	21.4
Patient-Years at Risk (PYR)	260.8	126.6
Diarrhea	3.7%	3.5%
Nausea	2.2%	3.2%
Headache	2.2%	1.4%

<sup>†</sup> Includes adverse events determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to any drug in the regimen (MK-0518/placebo alone or in combination with OBT, or OBT alone)

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

Estos son los datos relativos a AEs de moderada a severa intensidad (grado ≥ 2%). Están incluidos todos los fármacos del estudio.

Los Efectos Adversos fueron: diarrea 3.7%, náuseas 2.2% y vómitos 2.2% en los pacientes del brazo de RGV + TBO frente al 3.5%, 3.2% y 1.4% respectivamente en el brazo Placebo + TBO.

### Drug-Related† Adverse Events of all Intensities in ≥ 2% of Treatment-Experienced Patients (P005, BENCHMRK-1 & 2)

	Raltegravir 400 mg b.i.d. + OBT (N=507)	Placebo + OBT (N=282)
Median Follow-Up (Weeks)	26.4	21.4
Patient-Years at Risk (PYR)	260.8	126.6
Abdominal Distension	2%	2.1%
Abdominal Pain	2.8%	2.1%
Diarrhea	8.7%	11%
Flatulence	2.2%	1.8%
Nausea	6.3%	8.2%
Vomiting	2.6%	4.6%
Fatigue	2.8%	1.4%
Injection Site Reaction	8.7%	9.6%
Pyrexia	1%	2.1%
Headache	4.7%	5.7%

† Includes adverse events determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to any drug in the regimen (MK-0518/placebo alone or in combination with OBT, or OBT alone)

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

### Selected Grade 2 to 4 Laboratory Abnormalities (P005, BENCHMRK-1 & 2)

Laboratory Parameter	Limit	Raltegravir 400 mg b.i.d.+ OBT (N=507)	Placebo + OBT (N=282)
Total serum bilirubin			
Grade 2	1.6 – 2.5 x ULN	5.5%	6.4%
Grade 3	2.6 – 5.0 x ULN	3.0%	2.5%
Grade 4	>5.0 x ULN	0.6%	0.0%
Serum AST			
Grade 2	2.6 – 5.0 x ULN	8.9%	4.6%
Grade 3	5.1 – 10.0 x ULN	2.0%	2.1%
Grade 4	>10.0 x ULN	0.4%	0.4%
Serum ALT			
Grade 2	2.6 – 5.0 x ULN	6.7%	7.8%
Grade 3	5.1 – 10.0 x ULN	2.6%	1.4%
Grade 4	>10.0 x ULN	0.6%	0.4%
Serum alkaline phosphatase			
Grade 2	2.6 – 5.0 x ULN	1.8%	0.4%
Grade 3	5.1 – 10.0 ULN	0.4%	1.1%
Grade 4	>10.0 x ULN	0.4%	0.4%

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

**FEAT:** Si un fármaco ha demostrado desde fases tempranas de su desarrollo clínico, que no presenta Efectos Adversos importantes, todavía nos seguimos preguntando porque el número de personas coinfectadas que participan en los mismos es tan bajo, teniendo en cuenta que la prevalencia en España, indica un elevado número de personas coinfectadas por VIH/VHC.

## INFORME NO CONFIDENCIAL

**MSD:** Se dan varios fenómenos. Las Agencias Reguladoras no quieren incluir personas con patologías por encima de grado 2, para la mayoría de los estudios.

Otra razón, es que se necesitan muchos pacientes para aprobar un fármaco y siempre se piensa en América, en los EE.UU. y el mayor peso de pacientes coinfectados viene de Europa.

**FEAT:** Desde este Consejo Asesor Comunitario, recomendamos a la Compañía la realización de subestudios o estudios en paralelo específicos, que reflejen las necesidades de los afectados en nuestro país...

**MSD:** Lo tendremos en cuenta. En EE.UU. por ejemplo, hay estudios de personas con cirrosis, TBC etc. La compañía debe hacer subestudios con poblaciones predominantes en cada país e informar a la compañía en EE.UU. con lo que hay.

**FEAT:** Otra cuestión que consideramos de gran importancia: En España, no hay tradición que miembros de la comunidad estén integrados en los Comités de Ensayos Clínicos. Pedimos a la Compañía que trasladen a los Clínicos-Investigadores la idea de que nuestro grupo- FEAT- tuviera presencia en los mismos.

**FEAT:** Por una parte, creemos que podemos aportar mucho en ellos, pues somos bien conocedores de la realidad comunitaria.

Por otra, tampoco queremos que se nos presente el estudio ya diseñado y tener que dar nuestra opinión a posteriori.

**MSD:** Respecto a este tema, ¿Habéis contactado con alguien?

**FEAT:** Si, con los doctores Clotet, Gatell, Arribas...

**MSD:** De momento, podéis elaborar un listado con las áreas que consideréis prioritarias y trasladárnoslas; nosotros hablaremos con los Investigadores y la Compañía y veremos como podemos ir eliminando barreras, e iniciar esta colaboración. Nuestro compromiso sería intentarlo y si, tiene sentido.

**FEAT:** De acuerdo.

**MSD:** También sería una buena idea el hacer *counseling* durante el reclutamiento de los pacientes.

**FEAT:** Si. Pero el participar en un Comité de Ensayos Clínicos y el realizar *counseling*, son dos cuestiones diferentes.

No obstante, nosotros estamos preparados para realizar ambas.

## 2. Perfil de Resistencias de Raltegravir

### Raltegravir Resistance Summary to date

- **Raltegravir resistance has been low in all three studies**
  - <3% (PN004), <25% (PN005), <16% (BENCHMRK I and II)
- **Raltegravir resistance is associated with a variety of mutation patterns in integrase**
- **Two genetic pathways with mutations at either N155 and Q148 predominate and are frequently seen in combination with secondary mutations**
- **Secondary mutations augment resistance associated with Q148 and N155 mutations**
  - and (in some cases) ameliorate replication defects of N155/Q148
  - may suggest a substantial pharmacologic threshold for MK-0518 resistance

**Longitudinal analyses and associations are in progress**

**MSD:** Daría Hazuda ha sido la responsable del diseño y la realización del marco conceptual y de trabajo en lo relativo al área de las Resistencias en Raltegravir.

**FEAT:** Parece que, el perfil de resistencias de RGV, es más parecido al de los No Nucleósidos que al de los IPs.

**MSD:** Bueno, yo más bien diría que queda entre los No Nucleósidos y un IP no potenciado.

**FEAT:** ¿En cuanto tiempo se han podido detectar las mutaciones?

**MSD:** Buena pregunta, se ha observado que *in vitro* más de 12 semanas. En la clínica se están valorando estos datos. Se necesitan valoraciones a largo plazo.

**FEAT:** ¿Cómo puede ser que más de un tercio de los pacientes que participaron en los BENCHMRK 1 y 2, no tuviese ningún fármaco activo según la valoración de los test fenotípicos y genotípicos?

**MSD:** No te puedo decir. Este es un punto que toca a la FDA y a la EMEA, marcar los límites.

**FEAT:** ¿La acumulación de mutaciones significa una disminución de la *fitness* viral?

**MSD:** Los datos *in vitro* reflejan que el desarrollo de mutaciones inicialmente supone una disminución en la *fitness* viral, pero tras la acumulación de muchas otras, la capacidad replicativa se recupera. Es importante resaltar que falta conocer nuevos datos en este sentido provenientes de ensayos *in vitro* y de datos clínicos.

## Partial Analysis of Raltegravir Resistance in BENCHMRK-1 and BENCHMRK-2

Partial analysis based on genotyping 41 Raltegravir failures  
32 with integrase changes, 9 with no consistent changes from baseline

- **Virologic failure on Raltegravir vs. placebo:**  
76 (16%) vs. 121 (51%)
  - Raltegravir failure was generally associated with one of two genetic pathways: N155H or Q148K/R/H
  - Additional mutations were observed with both pathways  
N155H + (E92Q, V151I, T97A, G163R, L74M)  
Q148K/R/H + (G140S/A, E138K)
  - Other pathways?  
Y143R/C + (L74A/I, E92Q, T97A, I203M, S230R)
- Mutations are proximal to catalytic center and are similar to those selected *in vitro*

Longitudinal analyses and associations are in progress

### Análisis Parcial de Resistencias de RGV en BENCHMRK-1 y 2

Se realizó un análisis genotípico de 41 pacientes en Raltegravir que tuvieron fracaso:

- 9 de ellos no presentaron mutaciones en la Integrasa;
- 32 tuvieron  $\geq 1$  mutaciones en la Integrasa.

Fracaso virológico de RGV vs. Placebo fue: 76 (16%) frente a 121 (51%)

El fracaso a RGV, se asoció generalmente con 1 de 2 vías genéticas: La N155H y la Q148K/R/H.

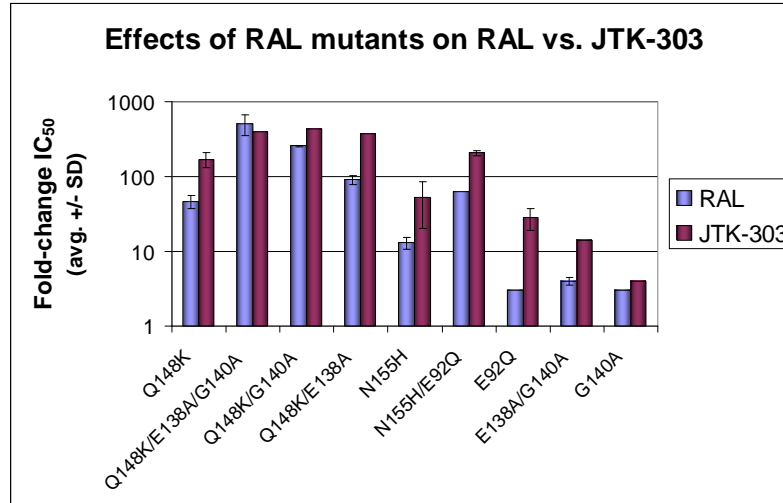
Hubo otras mutaciones adicionales que se observaron con ambas vías:

- N155H + (E92Q, V151I, T97A, G163R, L74M)
- Q148K/R/H + (G140S/A, E138K).
- Otras vías podrían existir, por ejemplo, la Y143R/C + (L74A/I, E92Q, T97A, I203M, S230R).

Las mutaciones se dieron próximas al centro catalítico, similares a las seleccionadas *in vitro*.

Actualmente, se están realizando análisis longitudinales y de asociaciones.

## GS9137/rtv and MK-0518 Cross Resistance?



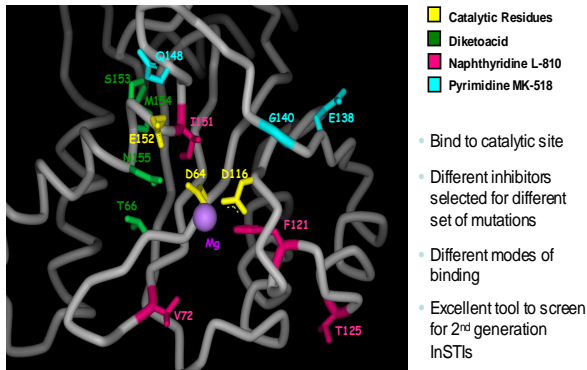
**MK-0518 mutations affect GS-9137 activity**

## Gs9137/rtv and MK-0518 Cross Resistance?

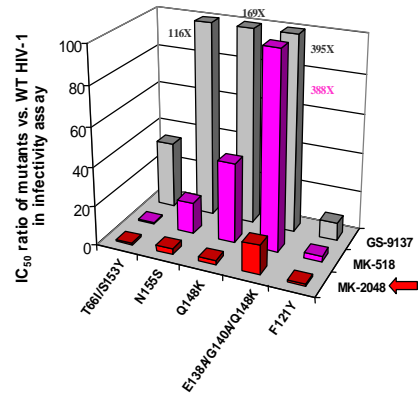
- A primary mutation at E92Q has been described in vitro (JT poster/ICAAC 2006)
- E92Q engenders 40X resistance to GS9137 and 2X to MK-0518
- E92Q enhances both the replication capacity and resistance to MK-0518 of the N155H mutation

La Mutación primaria, la E92Q, fué descrita in vitro. (JT poster/ICCAC 2006).

### In Vitro Selection for Mutants

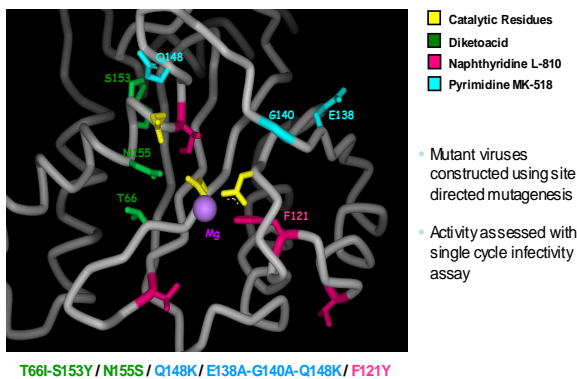


### Comparison of Clinical Candidates Against InSTI Screening Panel

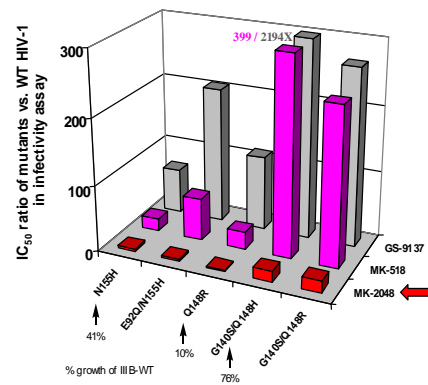


Mutaciones seleccionadas in vitro.

### Enabling Tool: Mutant Panel



### Comparison Against Common MK-518 Clinical Mutants



### 3. Otros estudios clínicos:

## Additional Ongoing Studies

- BENCHMRK-IT
  - Phase III double-blind, controlled, treatment-naïve study
  - 96-week study with 48-week primary efficacy analysis
  - Raltegravir versus efavirenz
    - Both combined with Truvada®
- Expanded Access Program
- SWITCH Studies
  - Double-blind, controlled study in virologically suppressed patients who are randomized to remain on Kaletra based regimen or switch to raltegravir regimen
- Pediatric program planned to initiate in mid 2007

Copyright © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA All rights Reserved

## Protocol 032/033

---

Multicenter, double-blind, randomized,  
study to evaluate  
the safety & antiretroviral activity  
of Raltegravir (MK-0518) versus  
KALETRA  
in HIV-infected patients  
switched from a stable KALETRA-  
based regimen



71

**El Protocolo 032/033** es un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, que evalúa la Actividad Antirretroviral y la Seguridad de RALTEGRAVIR *frente* a un régimen ARV basado en KALETRA®, donde los pacientes estén estables.

## Study rationale

---

- Several recommended regimens available for treatment of HIV-1 infection
  - Ritonavir-boosted protease inhibitors (PIs) have become a backbone
- Acute adverse drug effects, particularly lipid abnormalities, have been associated with PIs
- There is a need for an agent, such as raltegravir, with comparable potency without the associated lipid effects



72

## Purpose of protocol

---

Demonstrate that when patients on a KALETRA-based antiretroviral regimen are switched to an raltegravir based regimen:

- improve lipid profile
- maintain HIV suppression



73

Este estudio se basa en dos fundamentos:

- Por un lado se pretende demostrar que beneficio metabólico puede presentar Raltegravir en relación con el perfil lipídico (menos Efectos Adversos que los IPs).
- Por otro, continuar con la Supresión Viroológica.

## Study design

---

- Multicenter, double-blind (with in-house blinding), randomized, active-controlled study
- Switch design
- Patients currently on a KALETRA based regimen for  $\geq 3$  months
- HIV RNA  $< 50$  copies/mL for  $\geq 3$  months



74

Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. Los pacientes han de estar al menos durante 12 semanas en tratamiento con KALETRA<sup>®</sup> y tener una carga viral de  $< 50$  copias/ml.

## Study design

---

- Raltegravir + background antiretroviral therapy
- VERSUS-**
- KALETRA + antiretroviral therapy
- Sample size
    - 340 subjects per arm (with 1:1 randomization)
  - Stratified by duration of current KALETRA based regimen
    - Stratum 1 =  $\leq 1$  year
    - Stratum 2 =  $> 1$  year



75

Dos brazos de estudio: Raltegravir +TBO vs. KALETRA<sup>®</sup> + TAR. Participan 340 pacientes por brazo, la aleatorización es 1:1. Se estratificarán dependiendo de cuanto tiempo han tomado KALETRA<sup>®</sup>. (Más o menos de un año).

## Primary objective

---

Evaluate raltegravir 400 mg b.i.d. compared with KALETRA 400/100 mg b.i.d.

- mean change in total cholesterol, triglycerides, non-HDL-C, or LDL-C at Week 12
- proportion of patients maintaining viral load <50 copies/mL at Week 24
- safety and tolerability



76

Objetivo Primario:

- Cambios en la media del Colesterol Total, Triglicéridos HDL-C, LDL-C a las 12 semanas.
- Proporción de pacientes que mantienen una Carga Viral <50 copias/ml a la semana 24.
- Estudiar la Seguridad y la Tolerabilidad.

## Secondary objectives

---

Evaluate raltegravir 400 mg b.i.d. compared with KALETRA 400/100 mg b.i.d.

- mean change in total cholesterol, triglycerides, non-HDL-C, or LDL-C at Week 24 and 48
- proportion of patients maintaining viral load <50 copies/mL at Week 48
- change from baseline in CD4 cell counts at Week 24 and Week 48
- safety and tolerability



77

## INFORME NO CONFIDENCIAL

Objetivo Secundario:

- Control lipídico a las semana 24 y 48.
- Mantenimiento de la CV <50 copias/ml a las 48 semanas.
- Recuento de CD4 a la semana 24 y 48.
- Seguridad y Tolerabilidad.

**FEAT:** Define Simplificación.

**MSD:** Ciertamente el término simplificación en materia de VIH ha cambiado en el transcurso de los últimos años, en este caso, son pacientes que en tratamiento con KALETRA<sup>®</sup>, se aleatorizan a seguir con KALETRA<sup>®</sup> o pasar al brazo de Raltegravir.

**FEAT:** ¿Cuál es el Tratamiento Optimizado?

**MSD:** Un régimen de base con dos nucleósidos.

**FEAT:** Hubiera sido interesante que hubiera habido un tercer brazo, que fuera por ejemplo, con Atazanavir.

**MSD:** Se está planteando la realización de un estudio más abierto.

## Primary hypothesis

- Raltegravir is superior to KALETRA, each in combination with background antiretroviral therapy, as measured by the mean percent change from baseline in total cholesterol, triglycerides, non-HDL-C, or LDL-C at Week 12
- The proportion of patients with viral load <50 copies/mL at Week 24 in the raltegravir treatment group is non-inferior to that in the KALETRA treatment group, each in combination with background antiretroviral therapy
- Raltegravir is generally safe and well tolerated compared with KALETRA, each in combination with background antiretroviral therapy, as assessed by review of the accumulated safety data at Week 24.



78

La hipótesis en que se basa este estudio es que RGV es superior a KALETRA<sup>®</sup> (ambos en combinación con TBO) y para demostrarlo, se medirán los cambios en la media de los parámetros del metabolismo lipídico anteriormente citados a la semana 12.

También se evaluará que la proporción de pacientes que mantienen una Carga Viral <50 copias/ml a la semana 24 en el grupo de RGV +TBO no es inferior a la del grupo de KALETRA<sup>®</sup> + TAR.

Se evaluará que RGV + TBO es mejor tolerado que KALETRA<sup>®</sup> + TAR, recopilando datos a las 24 semanas.

## Statistical power – efficacy

---

- Sample size considerations:
  - assuming true response rates of 87.5% at Week 24 for both treatment groups
  - non-inferiority margin of -12 percentage points
  - 170 subjects per treatment group

The study has 90% power to demonstrate non-inferiority of raltegravir over KALETRA in efficacy, each in combination with background antiretroviral therapy.



79

## Statistical approach – primary (HIV RNA)

---

- Non-inferiority will be considered to have been demonstrated if the lower bound of 95% confidence interval for the difference (raltegravir – KALETRA) in the proportion of patients whose plasma HIV RNA  $\leq 50$  copies/ml at Week 24 is above  $-12.0\%$
- Patients with missing HIV RNA values (i.e., those who prematurely discontinued the study or were lost to follow-up) will be considered failures (non-completers = failure)



80

La No Inferioridad se considerará demostrada con un Intervalo de Confianza del 95%, para la diferencia entre RGV-KALETRA<sup>®</sup>, en la proporción de pacientes que mantengan una CV  $\leq 50$  copias/ml a la semana 24 superior al 12%.

Los pacientes que no alcancen los criterios de valoración previstos, o no hayan completado el estudio se les considerarán como fracaso. (NC = F).

## Statistical approach – primary (lipids)

- Percent change from baseline in lipids will be analyzed using ANCOVA model
- Patients with missing lipid data will have their last observation in lipids after randomization carried forward
- If patient start lipid-lowering therapy (LLT) during the study, the last observation in lipids before starting LLT will be carried forward for later time points



81

Los cambios en el porcentaje con respecto a la basal de los parámetros lipídicos, serán analizados según el Modelo ANCOVA.

### Protocol 021

Phase III Naïve study to evaluate the safety and antiretroviral activity of MK-0518 versus efavirenz in treatment-naïve HIV-infected patients, each in combination with TRUVADA™

North, Central and South America, EU, South Africa, Asia/Pacific



**EL BENCHMRK-IT**, es un estudio en **Fase III**, en **pacientes naïve**, que evalúa la Seguridad y la Actividad antirretroviral de RALTEGRAVIR vs EFAVIRENZ ambos en combinación con TRUVADA®.

Estudio Multinacional en la que participan países de América del Norte, Centro y Sur, Unión Europea, Sudáfrica, y Asia/Pacífico.

## Study Design Protocol 021

- Multicenter, Double-blind (with in-house blinding), randomized, active-controlled study
- Non-inferiority design
- Patients naïve to Antiretroviral therapy (ART)
  - HIV RNA >5000 copies/mL
  - No documented resistance to tenofovir, emtricitabine and/or efavirenz at screening



Estudio multicéntrico a nivel mundial, doble ciego y aleatorizado 1:1. Es un estudio de No Inferioridad. Participaran pacientes naïve, con carga viral >5.000 copias/ml y que no presenten resistencia a Tenofovir, Emtricitabina y Efavirenz

## Study Design Protocol 021

- MK-0518 vs. Efavirenz, both given in combination with TRUVADA™
  - N = 550
  - 1:1 randomization
- Stratification:
  - HIV RNA  $\leq$ 50,000 or  $>$ 50,000 copies/mL
  - Hepatitis B or C co-infection
- Study Duration - 96 weeks
- Primary Endpoint - proportion of patients achieving HIV RNA  $<$ 50 copies/mL at Week 48



Participan 550 pacientes, aleatorizados a razón de 1:1, que serán repartidos según sea su cantidad de carga viral, o presenten coinfección por virus B ó C. La duración del estudio, 96 semanas.

## Protocol Objectives

### Primary:

- Evaluate the antiretroviral activity of MK-0518 400 mg b.i.d. compared with efavirenz 600 mg q.h.s., each in combination therapy with TRUVADA™, as measured by proportion of patients achieving HIV RNA <50 copies/mL at Week 48.
- Evaluate safety and tolerability compared to efavirenz.

### Secondary:

- Evaluate antiretroviral activity compared to placebo as measured by the following at Wk 48.
  - Proportion of patients achieving HIV RNA <400 copies/mL.
  - Change from baseline in CD4 cell counts.
- Antiretroviral activity at Week 48



## Protocol Objectives

### Secondary (cont.):

- Evaluate antiretroviral activity compared to placebo as measured by the following at Wk 96.
  - Proportion of patients achieving HIV RNA <50 copies/mL.
  - Proportion of patients achieving HIV RNA <400 copies/mL.
  - Change from baseline in CD4 cell counts.
- Antiretroviral activity at Week 96
- Evaluate safety and tolerability compared to efavirenz at Week 96
- Evaluate the nervous system symptoms associated with the use of MK-0518 compared with efavirenz, each in combination therapy with TRUVADA™, as measured by proportion of patients with nervous system symptoms assessed by review of accumulated safety data up to Week 8, also at Weeks 48 and 96.



### Endpoint primario:

- Evaluar la Actividad Antirretroviral de RGV en dosis de 400 mg BID, comparado con EFV 600 mg y en combinación con TRUVADA® por medio de la proporción de pacientes que alcanzan una CV <50 copias/ml a la semana 48.
- Evaluar la Seguridad y Tolerabilidad de RGV comparado con EFV (SUSTIVA®)

## INFORME NO CONFIDENCIAL

*Endpoint* secundarios:

- Evaluar la actividad ARV de RGV comparado con Placebo a la semana 48 mediante:
  - El % de pacientes que reducen la CV <400 copias/ml.
  - Los cambios en el recuento de CD4 con respecto al momento basal.
- La Actividad Antirretroviral de RGV a la semana 48.
- Evaluar la actividad ARV de RGV comparado con Placebo a la semana 96, mediante:
  - El % de pacientes que reducen la carga viral <50 copias/ml.
  - El % de pacientes que reducen la carga viral < de 400 copias /ml.
  - Los cambios en el recuento de CD4 con respecto al momento basal.
- La Actividad ARV a la semana 96.
- Evaluar la Seguridad y la Tolerabilidad de RGV a la semana 96.
- Evaluar los síntomas del sistema nervioso asociados al uso de RGV comparándolos con EFV en combinación con TRUVADA® a la semana 48 y 96.

**MSD:** En resumen, se pretende evaluar que papel juegan los fármacos de estas familias en una enfermedad de momento incurable por varios motivos.

### New agents may provide new insights into HIV viral dynamics and pathogenesis

- **Rapid viral load suppression (vs EFV): MK-0518 or class effect**
- **Differential affect may extend to phase 2 decay; activity on “long lived” replication compartment**
  - Greater potency/penetration of reservoirs
    - Pharmacodynamics of MK-0518 (concentration in gut)
  - Enhanced efficacy in some cell types/macrophages
    - SHIV studies (M. Martin vs Hazuda et al.)
  - Synergy between RTIs and InSTIs>>Multiple MOA RTIs

**A combination of these and/or other possibilities???**

Datos de gran potencia y penetración de Raltegravir en reservorios.

**FEAT:** ¿Va a participar España en este estudio?

**MSD:** Sí.

**MSD:** El papel de los nuevos fármacos ARV es aportar que, el paciente en primo-infección o en fases tempranas de la infección obtenga un descenso rápido y duradero de la carga viral del VIH.

Esta idea y en este caso RGV, ha de estar integrado en los nuevos paneles de expertos.

**FEAT:** Si es cierto, pero para que esto ocurra, se necesita un fármaco estudiado a 96 semanas.

**MSD:** Es cierto.

**MSD:** Hay que re-evaluar el concepto de erradicación con este fármaco.

## ¿Qué es Raltegravir?

---

- Es un inhibidor de la integrasa del VIH:
  - Supone atacar al virus VIH en una diana no alcanzada hasta el momento (first in class).
  - No tiene resistencias cruzadas frente a los fármacos comercializados.
- Eficacia comparable a efavirenz, pero es más rápido en alcanzar supresión viral en pacientes naïve; el 98% alcanzan la indetectabilidad a las 24 semanas.
- Excelente eficacia, con resultados no obtenidos hasta ahora por otros fármacos en pacientes pretratados; el 71% alcanzan la indetectabilidad a las 24 semanas
- No comparte ruta metabólica con la mayoría de los fármacos utilizados frente al VIH: bajo potencial de interacciones farmacocinéticas.
- Tolerancia equiparable a placebo, sin comprometer el perfil lipídico de los pacientes.



89

## 4. Programa de Acceso Expandido en España, (PAE)

---

# Programa de Desarrollo Clínico de Raltegravir en España

José Alberto Murillo (MSD)

FEAT Madrid, 10 de Julio de 2007



1

## MK518 en España

Protocol	Nº centros	Nº Pacientes
Mk518- Protocol 005	3	24
Mk518- Protocol 018	6	60
Mk518- Protocol 021	3	24
Mk518- Protocol 032	4	32
Uso Compasivo	63	97
Mk518- Protocol 023 Expanded Program	63 (21 Activos & 42 Trámite)	Indefinido



Estos son los ensayos del desarrollo clínico de RGV en los que España ha participado.

En el Uso compasivo: 63 centros y 97 pacientes.

Para el PAE (Programa de Acceso Expandido), los centros seleccionados son 63 y no hay límite de entrada en cuanto al número de pacientes.

## Programa de Acceso Expandido MK518-023

- Fase III, no comparativo, multicéntrico y abierto.
- Raltegravir 400 mg b.i.d. + OBT (Tto de base ATR optimizado)
  - Los pacientes recibirán la dosis con o sin alimentos.
- Objetivo:
  - Seguridad
  - Tolerabilidad
- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

En los pacientes con infección por VIH-1 documentada:

  - Varón o mujer mayores de 16 años.
  - Paciente con opciones de tratamiento limitadas o nulas debido a resistencia o intolerancia a múltiples regímenes antirretrovirales.
    - El paciente tiene una resistencia documentada a los ITINN por:
      - 1. Genotipado o fenotipado
      - **O BIEN**
      - 2. Fracaso clínico con un régimen que contenía ITINN y que, en opinión del investigador, sugiere resistencia.



## Programa de Acceso Expandido MK518-023

### ● CRITERIOS DE INCLUSIÓN (Cont.2)

- Resistencia documentada a como mínimo 1 fármaco de la familia de los ITIN y a como mínimo 1 fármaco de la familia de los IP por genotipado o fenotipado.
- La intolerancia se define como una reacción adversa importante que, en opinión del investigador, es una contraindicación para el uso de cualquiera de los fármacos de dicha familia.
- No alcanzar una supresión virológica adecuada.
- En opinión del investigador, los pacientes deberán considerarse clínicamente estables en el momento de ingresar en el estudio; es decir, la condición clínica y todas los medicamentos crónicos, a excepción de los agentes antirretrovirales, no deberán haber cambiado durante al menos las 2 semanas anteriores al inicio del tratamiento de este estudio.
- Pacientes en diálisis que se encuentren clínicamente estables.
- Pacientes en edad fértil aceptarán el uso de un método anticonceptivo, ó
- Pacientes en edad no fértil, los que no sean sexualmente activos.

Nota: Está permitido el uso de anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo. Dadas las posibles interacciones de los anticonceptivos hormonales con otros antirretrovirales en el TBO, deberá emplearse un segundo método anticonceptivo fiable.



4

El Programa de Acceso Expandido se desarrolla como un estudio en Fase III, en este caso, multicéntrico y abierto.

**MSD:** En EEUU comenzó en agosto del 2006 y en España en abril del 2007.

## Programa de Acceso Expandido MK518-023

### ● CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Participación previa o en curso en el ensayo clínico de MK-0518.
- Nota: Podrán participar en este estudio los pacientes que hayan estado recibiendo MK-0518 por otros mecanismos de uso compasivo/de emergencia.
- Paciente que necesita o se prevé que necesitará cualquiera de los fármacos prohibidos mencionados en el protocolo.
- Pacientes con hepatitis aguda por cualquier causa o con hepatopatías crónicas importantes, entre ellas, pero no exclusivamente, cirrosis, ascitis, encefalopatía, hipoalbuminemia, TP/TPT prolongados y/o varices esofágicas.
- Pacientes con una afección (incluido, pero no exclusivamente, el alcoholismo u otra drogadicción) que, en opinión del investigador puedan interferir con el cumplimiento terapéutico o la seguridad del paciente.



5

## Programa de Acceso Expandido MK518-023

### ● CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (Cont.2)

- Paciente embarazada, en periodo de lactancia o que espera concebir o donar óvulos durante el estudio. Paciente varón que piensa fecundar o donar espermatozoides durante el estudio.

Nota: El resultado de la prueba de embarazo de todas las mujeres deberá ser negativo el Día 1 del tratamiento.

- Incapacidad de obtener el consentimiento informado firmado de un paciente de 18 años o mayor, o cuando uno de los padres/el representante legal haya otorgado su consentimiento, incapacidad de obtener el consentimiento de un paciente de 16 ó 17 años.

Nota: Si las directrices locales así lo permiten, podrá obtenerse el consentimiento de los pacientes de 16 ó 17 años.

- El paciente tiene una hipersensibilidad importante u otra contraindicación a cualquiera de los componentes del fármaco del estudio.



**FEAT:** Podemos constatar que no hay un número de pacientes aceptable accediendo a los PAE. No se agilizan los trámites y la entrada por lo tanto es lenta.

**MSD:** ¿Pensáis que hay falta de información por parte de los clínicos?

**FEAT:** En algunos casos si.

**FEAT:** No hay oferta a los pacientes y por lo tanto seguimos tratándonos con terapias duras y poco efectivas.

**FEAT:** ¿Del Uso Compasivo se puede entrar al PAE?

**MSD:** Si. Los 97 pacientes de Uso Compasivo pueden pasar al PAE. Esto viene contemplado en el propio protocolo del Acceso Expandido.

Pero tarda más el trámite por Uso Compasivo que entrar directamente al PAE.

**MSD:** Como veréis el PAE es bastante abierto.

**FEAT:** Quien gestiona el CRO (Clinical Research Organization).

**MSD:** Parexel.

**FEAT:** Se puede dar el caso, de personas con cirrosis compensada durante años, a las cuales se les puede disparar su infección por VIH, de modo que este repunte pueda producir una posible descompensación hepática. ¿Qué se haría en este caso...? Es la pescadilla que se muerde la cola...

**MSD:** Este es un problema a tratar por los Comités Éticos, no por la compañía.

**FEAT:** Por ello es importante que quede la puerta abierta del Uso Compasivo, para poder solucionar este tema.

**MSD:** Veremos como lo podemos hacer.

**FEAT:** ¿Tenéis ya algunos datos?

**MSD:** No, pero os puedo decir que el procedimiento de recogida de la información es muy simple. Es un formulario de un folio con una serie de datos del paciente.

**FEAT:** ¿En el caso de Andalucía ha habido algún problema?

**MSD:** No.

**FEAT:** Si necesitáis nuestra colaboración para agilizar el PAE en algún hospital en concreto, os ponéis en contacto con nosotros.

**Anexo II:** En el marco de la 4ª Conferencia de la IAS, y según nota de prensa proporcionada por MSD, actualmente, más de 3.500 pacientes de todo el mundo participan en el programa de acceso expandido con RGV.

## Programa de Acceso Expandido MK518-023

---

- **Medicamentos/Tratamientos concomitantes prohibidos:**
- Como MK-0518 no induce ni inhibe las enzimas del citocromo P-450, no se espera que MK-0518 produzca interacciones medicamentosas metabólicas con sustratos del citocromo P-450.
- Fenobarbital, Fenitoína, Rifampicina
- Se evitarán los medicamentos/tratamientos que puedan afectar adversamente los niveles de los ART utilizados en el TBO, a fin de asegurar unos niveles terapéuticos adecuados de todos los ART de la combinación. Se prohíben los medicamentos específicamente contraindicados para el TBO escogido.



**FEAT:** ¿Qué habéis estudiado sobre Interacciones?

**MSD:** Al usar otra vía de metabolización, las Interacciones son menores. Los medicamentos con los que se han registrado cambios farmacocinéticos de RELEVANCIA CLINICA en utilización conjunta con Raltegravir son: Rifampicina, Fenitoína y Fenobarbital.

**FEAT:** ¿Y con fármacos para tratar la disfunción eréctil?

**MSD:** No.

**FEAT:** ¿Y con fármacos antidepresivos?

**MSD:** Miazolán y similares, se pueden tomar.

## INFORME NO CONFIDENCIAL

**FEAT:** ¿Interacciones con tratamientos hormonales?

**MSD:** No hay interacciones con estrógenos.

**FEAT:** ¿Qué hay de la formulación pediátrica?

**MSD:** Aún no se sabe. Quizá en solución oral.

**FEAT:** ¿A partir de que edad los niños podrán tomar Raltegravir?

**MSD:** Os responderemos a golpe de correo.

**FEAT:** ¿Hay estudios referentes a malformación de fetos?

**MSD:** Hay estudios en animales y no hay problemas.

**FEAT:** ¿Y con Inmunosupresores?

**MSD:** No se han estudiado.

### 5. Calendario tentativo de Aprobación del Producto

En relación a la aprobación de RGV, los miembros de la compañía nos transmiten que no disponen de esta información, pues ni ellos mismos la conocen. Solamente se les informa días antes de la aprobación del producto. Tienen establecido este compromiso con las autoridades sanitarias españolas.

**MSD:** Se podrá mantener el fármaco gratuitamente a los pacientes que estén en el PAE hasta tres meses después de la comercialización.

**FEAT:** ¿Habéis estudiado alrededor de cuantas personas se beneficiarán del fármaco en el PAE?

**MSD:** De momento no os puedo contestar...

**FEAT:** ¿Qué precio vais a pedir?

**MSD:** No lo sabemos aún. Solamente os podemos decir que en los países desarrollados sería perfectamente asequible de compra por las Autoridades Sanitarias.

**MSD:** En EEUU, la FDA ha aprobado la revisión acelerada de Raltegravir, que como sabréis, se concede a los productos en investigación que proporcionarán necesidades médicas no cubiertas; pronto tendremos un precio de referencia.