

**Informe de la reunión con Schering-Plough  
1ª Parte: VICRIVIROC**

**Madrid, Hotel Petit Palace Arenal  
14 de junio de 2007**

**Informe final no confidencial elaborado por Enrique Rodríguez**

**Asistentes:**

**FEAT**

- Ana López Zuñiga
- Carlos Vera
- Diego García
- Enrique Rodríguez
- Ernesto Delgado
- Esther Inés
- Francisco Miralles
- Gonzalo Mazuela
- Joan Tallada
- Juanse Hernández
- Nuria Rodríguez
- Udiarraga García

**Schering-Plough**

- Adolfo Rivera
- Ana Arana
- Ángel Casado
- Jordi LlaudóMiguel
- Leticia Camins
- M<sup>a</sup> Elena Moreno

# 1 VICRIVIROC

## Vicriviroc: Ventajas Potenciales

- Potencial para ser el mejor antagonista R5 en su clase
  - Dosificación una vez al día (QD)
  - Pocas interacciones farmacológicas; no efecto de la glicoproteína-P
  - Sin limitaciones en la administración con comida
  - Ventaja potencial al penetrar en LCR
- La sinergia “*in vitro*” sugiere la posibilidad de múltiples regímenes de combinación
- Nueva diana en el ciclo vital del VIH, que permite evaluar nuevos paradigmas de tratamiento

La glicoproteína P es una bomba de flujo que lo que hace es volver a sacar hacia el torrente, bien intestinal o sanguíneo las moléculas. Es uno de los “mecanismos de resistencia” antirretrovirales.

### Diseño Estudio (n=92)

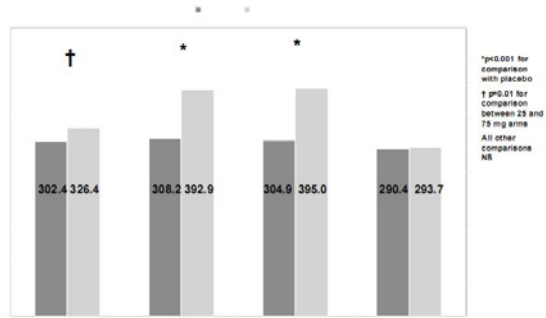
2 Semanas Monoterapia	46 Semanas de Tratamiento de Combinación
Placebo	Combivir + Efavirenz
vicriviroc 25 mg QD	Añadir Combivir
vicriviroc 50 mg QD	Añadir Combivir
vicriviroc 75 mg QD	Añadir Combivir

Análisis Primario  
Día-14

Objetivos del Estudio – Día 14  
Media de cambio del ARN-VIH desde la basal  
Proporción con descenso ARN-VIH >1 log  
Proporción con ARN-VIH <50 y <400 copias/ml  
Media de cambio del recuento CD4 desde la basal

Brazo de control: Combivir+Efavirenz. A partir del día 14 se añade Combivir a Vicriviroc.

## Recuento CD4: basal y Día 14



Datos similares para los brazos de Vicriviroc y Placebo. Cambio de recuento de células CD4 entre la basal y el día 14

### Rebote Virologico (>50 copias/mL) según rama de tratamiento a la finalización del estudio

	VCV 25 mg	VCV 50 mg	VCV 75 mg	Control
<b>Rebote Viroológico</b>	13/23 (56%)	9/22 (41%)	4/23 (17%)	1/24 (4%)
<b>p-values</b>	vs. Control p<0.001	vs. Control p=0.003	vs. Control p=0.188	

Cambios de los niveles de Carga Viral en la semana 14, en fase de monoterapia.

El motivo por el que se paró el estudio fue la falta de eficacia virológica debido a rebotes virológicos por encima de 50 copias. Según era mayor la dosis de Vicriviroc disminuía el porcentaje de rebote virológico llegando a un 17% en el brazo de 75 mg pero siempre mayor al 4% que presentaba el brazo control (Combivir + Efavirenz).

## Toxicidad Laboratorio - Grado $\geq 2$

	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Pacientes
AST	1	0	0	1
ALT	1	0	0	1
Billirubina	2 2	0 1	0 0	2 3
F. Alcalina	0	0	0	0

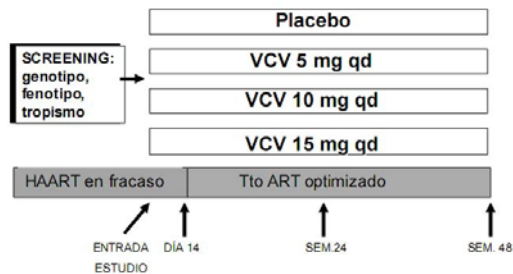
Leyenda: naranja= brazo dosis 50 mg; amarillo = brazo dosis 25 mg; no toxicidad Grado =2 en los brazos de 75 mg o control

Hay nueve casos de efectos adversos graves. Un caso de hepatotoxicidad en grado 2

Efectos adversos más frecuentes: náuseas, astenia.

## A5211: Diseño

A52



odos los tratamientos incluyen 100-800 mg RTV

oder del estudio para detectar  $\geq 0.7$  log ARN-VIH de diferencia al 14 d

osibilidad de "Cross-over" (2º paso) si fracaso virológico (desp. Sem.1

Se presentarán resultados en la Conferencia IAS de Sydney, julio de 2007.

Se estudian varias dosis de Vicriviroc (5,10ó15mg) potenciado con Ritonavir (de100a800mg). La Razón de esta dosis de 800 mg de Ritonavir se debe a que había personas en el estudio con 800 mg de Ritonavir en su tratamiento optimizado de base por decisión de su médico.

## A5211: Características Basales

A62

- 118 sujetos incluidos
- Edad media: 46
- 92% hombres, 8% mujeres
- 20% negros, 12% hispanos, 66% blancos, 2% otros
- Mediana ARN-VIH: 36380 cps/ml
- Mediana recuento células CD4: 146 cel/ $\mu$ L
- 33% previamente tratados con ENF (T-20)
- 100% tenían virus con tropismo R5 en el screening

FEAT- Es habitual ver que en la mayoría de los estudios hay muy poca presencia de mujeres. De hecho se está intentando hacer un esfuerzo adicional para asegurar esta presencia en los estudios. Imaginamos que en vuestra compañía lo estaréis intentando.

S.P - Sí, por supuesto. Fue algo que ya comentamos en la reunión anterior y se lo transmitimos a la compañía en los E.E.U.U; ya sabéis que los diseños de los estudios incluyen pocas mujeres o se hacen específicamente para mujeres.

FEAT -¿Cuál es la política de la compañía para incorporar mujeres a los estudios?

S.P- Se ha procurado seleccionar de forma exhaustiva estudios en fase 3 que proporcionaran mayor número de mujeres que en el resto de estudios de Maraviroc. Queda todavía un reto para lo cual aceptamos sugerencias. Actualmente fomentamos y destinamos fondos para realizar estudios en niños.

FEAT- En el estudio con pacientes naïve el porcentaje también es muy bajo.

S.P -No lo he sacado porque es mucho más llamativo en el estudio con pre tratados. Tengo la sensación que en los estudios a nivel español siempre hay más porcentaje de varones pero no es tan llamativo que sea un 92% frente a un 8%.

FEAT--También se debería intentar crear políticas proactivas para incorporar al menos un 25% ó un 30% de mujeres en los estudios.

S.P - ¿Qué ideas se nos podrían ocurrir? Pasadnos una propuesta de recomendaciones prácticas para facilitar la participación de más mujeres en los ensayos.

FEAT- La compañía tendría que hacer un esfuerzo y tener en cuenta y respetar las leyes que se aplican en el país, como es el caso de España con la Ley de Paridad.

S.P - En los E.E.U.U los pacientes pre tratados son en su mayoría hombres. En el caso de los pacientes naive existe una mayor transmisión heterosexual, por lo que hay un número mayor de mujeres. Un médico puede proponer un estudio a diez hombres y cinco mujeres, y de éstas que haya tres que no acepten participar por las dificultades que supone para su vida familiar los desplazamientos y los números de visitas.

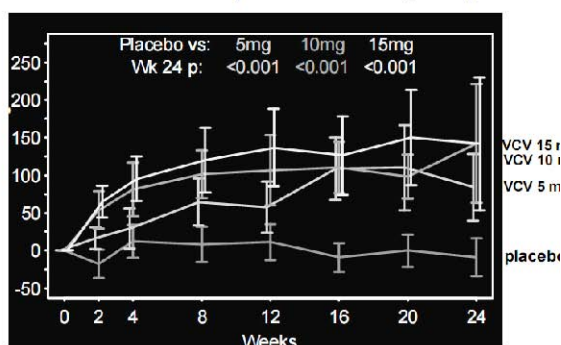
FEAT- Vemos que no hay ningún paciente coinfectado por VIH/VHC aunque sí que tenemos datos de que había un 4% de pacientes con historial de uso de drogas.

S.P - Tras consultar con SPRI, el número de pacientes coinfectados es menor al 5%, aunque no es un criterio de exclusión.

### A5211: Respuesta Viroológica Sem. 24

	PBO (n=28)	VCV 5 (n=23)	VCV 10 (n=30)	VCV 15 (n=30)
≥1 log VL?	5 (18%)	14 (61%)	22 (73%)	21 (70%)
<400 cps/ml	3 (11%)	10 (43%)	16 (53%)	14 (47%)
< 50 cps/ml	2 (7%)	6 (26%)	12 (40%)	8 (27%)

### A5211: Media de Cambio en Recuento CD4 (24 semanas, ITT)



El brazo de estudio con 5mg de Vicriviroc se paró por falta de eficacia.

Los brazos de estudio con 10 y 15 mg fueron los más efectivos y se produjo en ambos un aumento del recuento de células CD4.

### A5211: Efectos Adversos (2)

- 8 pacientes aleatorizados a VCV desarrollaron tumores
  - 1 en VCV 15 mg con Hª de Enfermedad de Hodgkin (LH) desarrolló un linfoma no Hodgkin (LNH)
  - 1 en VCV 10 mg con historia de LH tuvo de nuevo LH
  - 1 en VCV 15 mg desarrolló un cáncer gástrico
  - 1 en VCV 5 mg desarrolló LNH
  - 1 en VCV 5 mg desarrolló LH
  - 1 en VCV 5 mg desarrolló cáncer de células escamosas
  - 1 en VCV 15 mg desarrolló carcinoma cutáneo basocelular
  - 1 en VCV 5 mg tuvo progresión de un sarcoma de Kaposi

### A5211: Efectos Adversos (3)

- 2 sujetos aleatorizados al brazo Placebo desarrollaron tumores (cáncer de células escamosas)
  - 1 paciente con Hª de cáncer de células escamosas, desarrolló múltiples carcinomas cutáneos de células escamosas
  - 1 paciente en Placebo x 7 meses, que después tomó VCV 10 mg x 3 meses, suspendió VCV por falta de respuesta, y 1 mes más tarde desarrolló un carcinoma de células escamosas, perianal localizado y VPH+

Hay notificados 10 casos de tumores, 8 de ellos en pacientes aleatorizados en Vicriviroc y 2 de ellos en el brazo de Placebo.

En pacientes naive no ha sido reportado ningún caso de tumor.

Aunque el Comité de Evaluación de Seguridad de la FDA no ha visto la relación entre la toma de Vicriviroc y la aparición de tumores, se ha decidido que a todos los pacientes que hayan seguido el estudio con Vicriviroc se les someterá a seguimiento para mantener un registro actualizado a los cinco años incluso después de parar con Vicriviroc.

FEAT - ¿Desarrollaron cáncer a pesar del éxito virológico?

S P - Consultados los datos exactos con SPRI ninguno de los pacientes tenía VIH-RNA indetectable en el momento del diagnóstico del cáncer.

FEAT-En el momento en que se reportaron los casos de cánceres ¿cuál era la mediana de tiempo a la que habían estado expuestos a Vicriviroc?

S.P - Consultado SPRI, alrededor de 5 meses.

FEAT - Tiempo de exposición media al CV hasta la aparición del tumor

S P - Plazo de 5 meses en los casos iniciales de linfoma (4) y cáncer gástricos (1). Desde los cinco casos iniciales, hace casi 3 años que no se han dado más casos de linfoma u otros tumores sistémicos - solo 4 casos de cáncer relacionado con la piel. Así pues, es difícil hablar de un tiempo medio de exposición de Vicriviroc antes de los tumores.

FEAT - Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable cuando desarrollaron el tumor

S P - Ninguno

FEAT - Posible relación entre el desarrollo de tumores y ser tratado con Ritonavir

S P - El protocolo obligó a todos los pacientes que fueran inhibidor de proteasas

FEAT - Número de fallecimientos

S P - Se produjeron 4 fallecimientos durante el estudio

FEAT-En discusiones en E.E.U.U los oncólogos insistieron en hacer un seguimiento a más de 10años.

S.P - El acuerdo es de 5 años para todos los pacientes con Vicriviroc.

FEAT- ¿Algún tipo de manifestación neurológica?

S.P - No se reportaron ataques o efectos adversos neurológicos.

FEAT-Son casi todos casos de linfoma de Hodgkin o no Hodgkin relacionados con células blancas, los linfocitos y luego también mucho de célula escamosa, es decir epiteliales.

S.P -Dos de los escamosos eran relacionados con el Papilomavirus Humano y otro era un Sarcoma de Kaposi.

FEAT- Y además dentro de los cánceres, incluso el gástrico podría ser de célula epitelial, parece que está todo muy relacionado, no estamos hablando de cánceres muy diversos y de una etiología muy dispar.

S P - No termina de quedar claro, sobre todo cuando han saltado las alarmas, sobre qué implicaciones pudiera tener el sistema inmunológico.

FEAT-Yo por eso recordaría que son los cánceres que de manera clara los informes epidemiológicos están asociando a pacientes con VIH: los linfomas, los cánceres de células escamosas junto con los de pulmón. Incluso en personas con carga viral indetectable y con CD4 relativamente estables desarrollan cáncer porque existe un daño en la arquitectura linfocitaria más complejo de lo que conocemos

Estudio fase 2 b en pacientes pre tratados con tropismo X4/R5, dual o mixto.

FEAT - ¿Es un estudio de la compañía?

S.P -Sí, lo es.

FEAT - El tiempo medio entre la extracción de sangre y el resultado del tropismo, ¿de cuánto es?

S P - Se calcula que entre 4 y 6 semanas se tienen los resultados, aunque actualmente la media se sitúa en unas 3 semanas. De esta forma los pacientes no tienen que esperar 6 semanas para iniciar el tratamiento

FEAT - ¿Se hace una segunda prueba de confirmación?

S-P Se hace al inicio del screening y a la entrada del estudio

FEAT- Pero no en el momento de iniciar la terapia.

S P - En éste concreto no te lo podemos responder ahora.

FEAT- Si hay cambio de tropismo o falso positivo a R5 no tenemos claro que es lo que sucede, pero en algunos estudios sugieren que puede haber en torno a un 8% de personas pueden ser población X4 en el momento de tomar la medicación.

S.P - El test Monogram que se está utilizando a nivel mundial, sí que tiene sensibilidad. Si es menos del 10% la población X4 no lo va a detectar, así ese 8% que no detectaría en el momento inicial, si aumenta a un 12%, ya lo detectaría.

FEAT- Nuestra preocupación va en relación a que un porcentaje de personas, no muy alto pero significativo puede que no tenga tropismo R5, por lo que tomaría Vicriviroc con otro fármaco activo y poco más, con lo que en realidad podrían estar en monoterapia de este fármaco activo.

S.P - Habría que estar alerta a la hora de confeccionar el régimen de tratamiento. Por eso se estudiará Vicriviroc en pacientes con tropismo dual/mixto (D/M)

FEAT - ¿El estudio en naïve incluye prueba de tropismo?

S.P - Si

FEAT-Volviendo al tema de los problemas de la prueba de tropismo, el paciente podría quedar en monoterapia de Atazanavir.

S.P- Se eligió Atazanavir porque es un régimen de toma única diaria. Existe un comité que valora antes del inicio el estudio científico.

FEAT- Sería conveniente cambiarlo ¿No hay límite superior de carga viral?

S.P -No.

FEAT- ¿Puedes traer una persona con 600.000cop/ml para recibir nuevo tratamiento?

S.P - Eso será una decisión del médico.

FEAT - ¿Supone entonces de 1000cop/ml en adelante hasta 1.000.000decop/ml? El perfil adecuado serían pacientes con fracaso virológico pero con una carga viral no muy elevada.

S.P - Es el médico quien debe valorar el inicio del tratamiento, fuera o dentro de un ensayo clínico.

FEAT - ¿Pero el estudio tiene un límite de CD4 por debajo?

S.P - No hay límite de CD4. La que sí establece un límite es la última parte de los criterios de inclusión, donde se recomienda recibir profilaxis por pneumocystis carinii por debajo de 200 CD4 y de Citomegalovirus por debajo de 100 CD4.

FEAT - ¿Qué nivel de transaminasas se va a permitir en los criterios de inclusión?

S.P - Se admitirán pacientes coinfectados por hepatitis víricas B y C, pero que no sean cirróticos.

FEAT - ¿Hay resistencias cruzadas con Maraviroc?

S.P - No hay datos.

FEAT- Nos gustaría que nos adelantarais alguna información sobre el Plan de Acceso expandido de Vicriviroc o al menos acerca del programa de Uso Compasivo

S.P - El plan de acceso expandido está actualmente en fase de borrador. Los investigadores que soliciten expresamente Vicriviroc para uso compasivo pueden contactar excepcionalmente de forma directa con la compañía.