

**Acta de la reunión con Janssen-Cilag  
Madrid, Rafaelhoteles Atocha  
17 de abril de 2008**

**Informe elaborado por Diego García**

**Asistentes:**

**FEAT:**

- ❖ Juanse Hernández (Barcelona)
- ❖ Ana L. Zuñiga (Bilbao)
- ❖ Diego García (Alicante)
- ❖ Joan Tallada (Barcelona)
- ❖ María José Clement (Barcelona)
- ❖ Gonzalo Mazuela (Barcelona)
- ❖ Paco Miralles (Las Palmas)
- ❖ Joseba Huarte (Navarra)
- ❖ Maribel Tapia (Vizcaya)
- ❖ Loli Fernández (Asturias)
- ❖ José Luis Hidalgo (Granada)

**Janssen-Cilag:**

- ❖ Cindy McCoig (Dpto. Médico)
- ❖ José Antonio Burón (Dpto. Médico)
- ❖ Bárbara Sánchez-Tabernero (Departamento de Marketing del área de Virología)
- ❖ Ramón Frexes (Relaciones Institucionales)

**Modera la sesión:**

- ❖ Diego García

**Toman notas:**

- ❖ Francisco Miralles
- ❖ Juanse Hernández
- ❖ Ana López

<b>SUMARIO</b>
----------------

**1. ESTUDIO TITAN**

**2. ESTUDIO ARTEMIS**

**3. ETRAVIRINA**

**3.1 Estudios DUET**

**3.2 Tolerabilidad de Etravirina en pacientes coinfectados DUET 1 Y 2**

**3.3 Patrón de Resistencias**

**3.4 Programa de Acceso Expandido y Uso Compasivo en España**

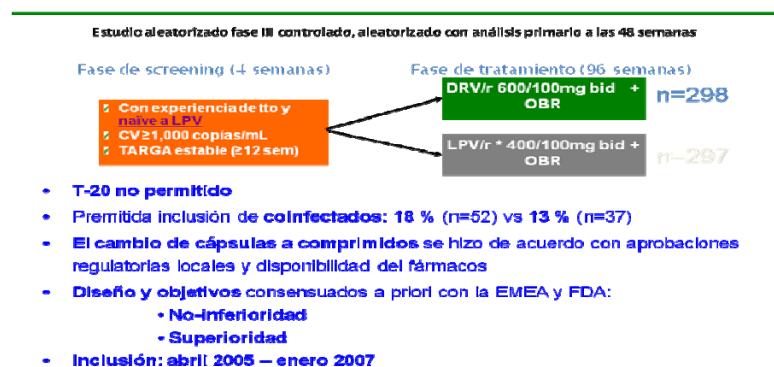
**4. TMC 278**

## 1. ESTUDIO TITAN

TITAN es un ensayo internacional de Fase III de distribución aleatoria y grupo control de 96 semanas de duración diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de DRV/r frente a LPV/r en personas con VIH con experiencia en tratamientos, pero naive a LPV/r.

El criterio de valoración virológico principal fue mostrar la no inferioridad de DRV/r frente a LPV/r; el secundario, mostrar la superioridad del primero frente al segundo.

### Diseño del estudio TITAN



Las personas con ARN del VIH superior a 1.000 copias/mL que estaban tomando un régimen antirretroviral durante un periodo igual o superior a doce semanas fueron distribuidos aleatoriamente a:

- 600/100mg de DRV/RTV dos veces al día más terapia de base optimizada (TBO)  
[eO](#)
- 400/100mg de LPV/RTV dos veces al día más TBO.

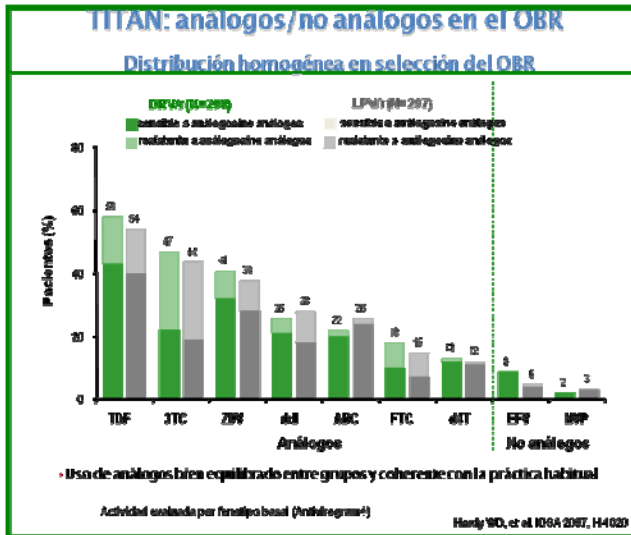
La TBO estaba formada, como mínimo, por dos antirretrovirales (ARV) [ITIN y/o ITINN]; no se permitió el uso de T20.

Las Características basales de las personas que participaron fueron las siguientes

TITAN: características basales		
	DRV/r (n=298)	LPV/r (n=297)
Varones, n (%)	229 (77)	241 (81)
Edad (media ± DE, años)	41 ± 9.0	41 ± 8.6
C. viral (media ± DE, log <sub>10</sub> )	4.33 ± 0.79	4.28 ± 0.81
CD4 (med y rango, células/mm <sup>3</sup> )	235 (3-831)	230 (2-1,096)
Estadio C CDC, n (%)	101 (34)	94 (32)

Medruga JV, et al. IAS 2007, TUAB101

Así mismo hubo una distribución homogénea en cuanto al perfil de resistencias de los participantes y en la selección de la TBO



De las 595 personas que fueron distribuidas aleatoriamente y tratadas, un 31% no había utilizado previamente inhibidores de la proteasa (IP). Un total de un 82% de los aislados basales eran sensibles a 4 o más IP.

Las características basales fueron similares entre los dos grupos de tratamiento con una mediana de 0 mutaciones primarias a IP, 4 mutaciones asociadas a resistencia a IP (RAM, en sus siglas en inglés).

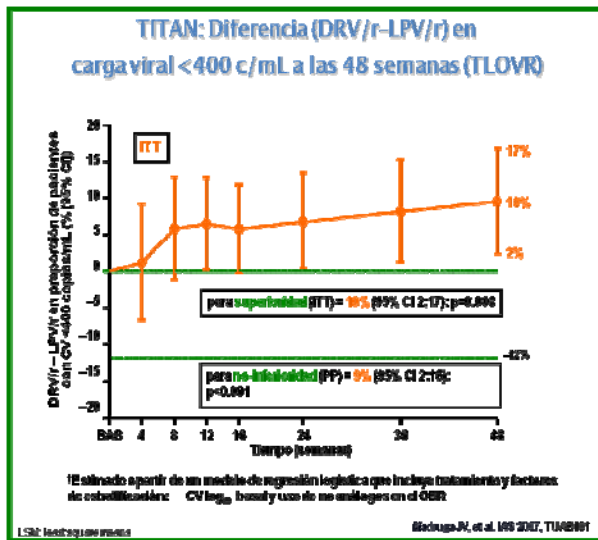
**TTTAN: características basales**  
Distribución homogénea en perfil de resistencias

Número medio de mutaciones (rango)	DRV/r (n=298)	LPV/r (n=297)
Mutaciones primarias a IP	0 (0-6)	0 (0-6)
Mutaciones a IP	4 (0-17)	4 (0-14)
Mutaciones a DRV	0 (0-5)	0 (0-4)
Mutaciones a LPV	1 (0-11)	1 (0-8)
Mutaciones a análogos	2 (0-7)	2 (0-8)

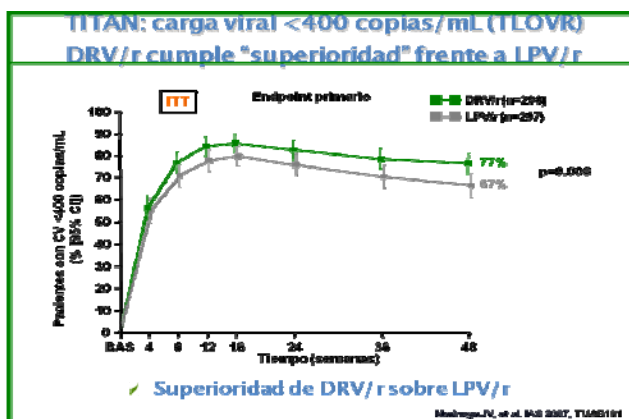
De Meyer B, et al. IAS 2007, H4-020

A las 48 semanas y por el análisis TLOVR (siglas en inglés de tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica), DRV/r se mostró no inferior a LPV/r sobre la base de la proporción de personas que consiguieron reducir la carga viral por debajo de las 400 copias/ml.

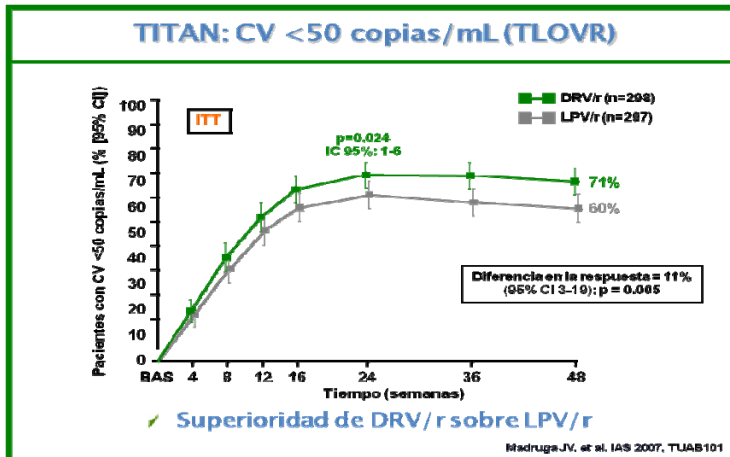
Diferencia entre los grupos respectivos: 9% (IC95%: 2% - 16%;  $p < 0,001$ ).



Asimismo, DRV/r cumplió los criterios de superioridad a LPV/r sobre la base de la proporción de pacientes que alcanzaron cargas virales de <400 copias/mL (77% frente a 67%)

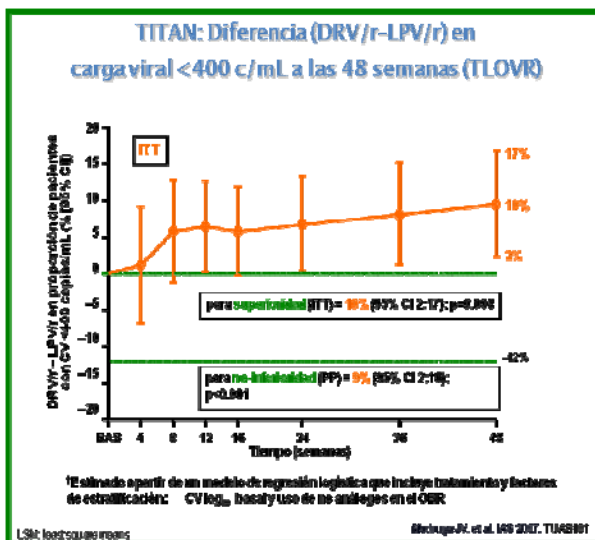


DRV/R también se mostró superior a LPV/R en la proporción de pacientes que alcanzaron cargas virales <50 copias/mL (71% frente a 60%).



El análisis estadístico mostró que la superioridad de DRV frente a LPV era estadísticamente significativa (p=0,008).

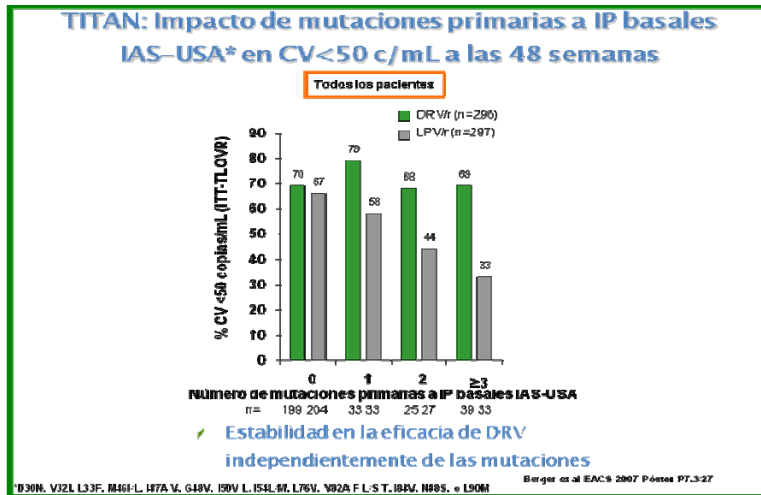
- Diferencia entre los grupos respectivos: 10% (IC95%: 2% - 17%; p<0,008).



El aumento medio en el recuento de células CD4 fue similar en los dos grupos DRV/r y LPV/r (88 células/mm<sup>3</sup> frente a 81 células/mm<sup>3</sup> respectivamente).

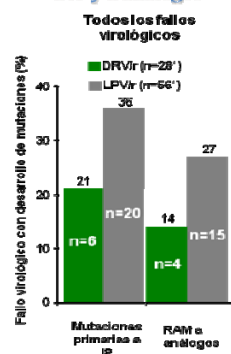
## Resistencias

Por lo que respecta al perfil de resistencia, se observaron tasas de respuesta virológica más altas en el brazo de DRV/r que en el de LPV/r independientemente del número de mutaciones de resistencia asociadas a DRV (RAM) a nivel basal. Las personas con 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a DRV mostraron una respuesta mantenida a este IP.



De las personas que experimentaron fracaso virológico, un 21% de los participantes asignados al grupo DRV/r desarrolló mutaciones primarias de resistencia a los IP en comparación con el 36% de aquéllos asignados al grupo de LPV/r. Un 14% de las personas en el brazo DRV/r desarrolló mutaciones asociadas a resistencia a ITIN en comparación con un 27% de los participantes en el brazo de DRV/r.

### Entre los fallos virológicos, Desarrollo de mutaciones que llevan al fracaso a IP y a análogos



- En pacientes con fallo virológico con DRV/r, la aparición de mutaciones fue menor tanto en la proteasa como en la transcriptasa, protegiendo mejor a los IP y AN y preservando más opciones futuras de rescate que con LPV/r

\*Genotipos basales y en ensayo no disponibles para todos los fallos virológicos De Meyer S, et al. 11th FACS 2007 Abstract 7.304

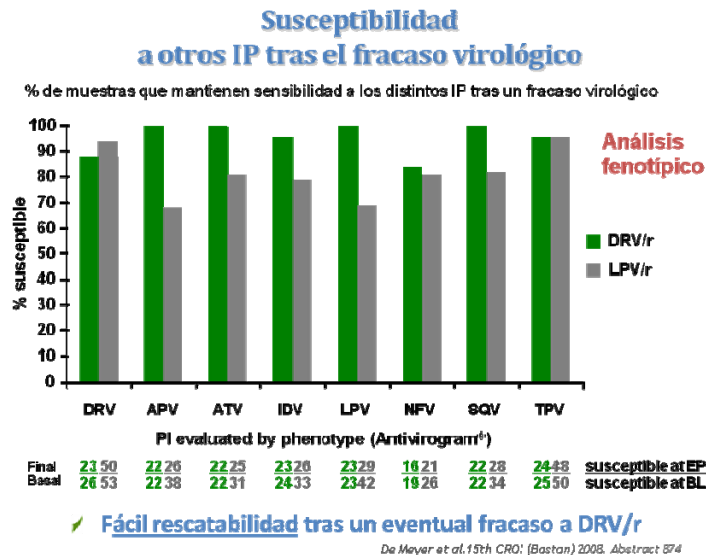
**FEAT:** Dado que una persona que fracasa con LPV/r se podría rescatar con DRV/r, ¿no sería mejor seguir ese orden?, es decir, empezar con LPV/r y, en caso de fracaso, rescatar con DRV/r

**Janssen-Cilag:** Esa podría ser una posibilidad, pero lo mejor será empezar con un fármaco sin tener que pensar en el fracaso.

Con Darunavir además introducimos el concepto de “fracaso limpio”

**FEAT:** ¿A qué os referís con ese término exactamente?

**Janssen-Cilag:** A que si Darunavir fracasa, éste es un fracaso limpio, con opciones de rescate con otros IPs y sin mutaciones. Entonces se puede rescatar DRV/r con LPV/r.



Además como comentábamos anteriormente Darunavir protege mejor a los ITIANs acompañantes.

**FEAT:** Si fracasas a DRV/r, ¿se puede rescatar el fracaso con el mismo fármaco?

**Janssen-Cilag:** Depende. Las causas del fracaso pueden ser diversas.

**FEAT:** Sorprende que, por la barrera genética alta del fármaco, se produzca un fracaso...

**Janssen-Cilag:** Es posible utilizar el mismo fármaco y a continuación reforzar la adhesión, cambiar los ITIN...

**FEAT:** La cuestión sería hacer un genotipado tras el fracaso que permitiera guiar el próximo cambio de tratamiento.

Janssen-Cilag: Por supuesto.

**FEAT:** Normalmente los estudios sobre rescate tras fracasos solo están hechos en laboratorio y poco tienen que ver con la práctica clínica. Nos gustaría saber si a mayor barrera genética está demostrada una eficacia superior de Darunavir frente a Kaletra.

## Efectos Secundarios

La tasa de interrupción como consecuencia de los efectos secundarios o de los acontecimientos asociados al VIH fue comparable entre DRV/r y LPV/r (6,7% frente a 7,1%)

**FEAT:** El uso de IPs se asocia con ciertos efectos secundarios a nivel gastrointestinal y de perfil lipídico. ¿Podrías indicarnos la incidencia de estos efectos secundarios en vuestro estudio?

**Janssen-Cilag:** Aquí tenéis

Efectos secundarios de grado 2-4 con incidencia $\geq$ 2, %	DRV/r (n=298)	LPV/r (n=297)
Diarrea	7,7	14,5
Náuseas	4	4,4
Exantema	3	1
Elevación de colesterol	31,5	29
Elevación de triglicéridos	19,1	25,3
Elevación de colesterol LDL	18,8	16,8
Elevación de ALT	8,7	8,8
Elevación de AST	6,7	8,8

Como podéis ver la tolerabilidad fue comparable entre los dos brazos del estudio. La incidencia de diarrea de grado 2-4 fue mucho más baja para el brazo de DRV/r. También el porcentaje de personas con elevación de triglicéridos de grado 2-4 fue menor en el grupo tratado con DRV/r.

**FEAT:** En cuanto a la diarrea, ¿la diferencia entre los dos brazos es estadísticamente significativa?

**Janssen-Cilag:** No se ha valorado.

### Coinfección

En personas coinfectadas por VIH y VHC se observó una elevación menor de las enzimas hepáticas en el brazo de DRV/r que en el de LPV/r (ALT: 12% frente a 25%).

**FEAT:** con respecto a las personas coinfectadas, ¿qué nivel de transaminasas preexistentes tenían a nivel basal? ¿Hubo control de grado de fibrosis?

**Janssen-Cilag:** No tenemos datos precisos. No se produjeron alteraciones significativas. Podían entrar con un grado de fibrosis estable. Después de consultar con Tibotec no se han estudiado el nivel de transaminasas preexistentes a nivel basal en personas coinfectadas.

**FEAT:** normalmente los datos de las compañías no reflejan bien la realidad clínica. ¿Qué pasa con las personas con transaminasas elevadas? Siempre se suelen presentar datos de personas coinfectadas estables en los estudios, lo que contrasta con lo que nos encontramos en la realidad.

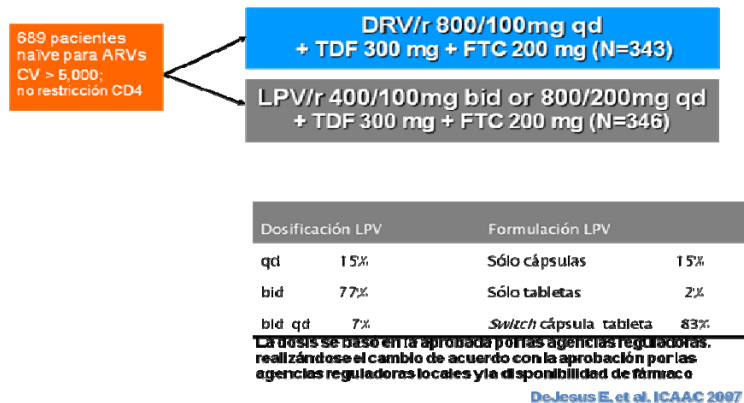
**Janssen-Cilag:** En la actualidad, estamos llevando a cabo un estudio observacional caso-control para evaluar las alteraciones hepáticas con el uso de diferentes IP, cuál es su monitorización, etc.

**FEAT:** Nos hubiera gustado ver el diseño de este estudio antes. Un estudio reciente farmacocinético italiano (presentado en el IX Taller Internacional sobre Farmacología Clínica de la Terapia para el VIH) halló concentraciones más elevadas de DRV/r en personas coinfectadas por VIH y VHB y/o VHC.

## 2. ESTUDIO ARTEMIS

El ensayo ARTEMIS (TMC114-C211) se diseñó para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad, características sobre resistencia y farmacocinética de DRV/r a una dosis de 800/100mg una vez al día en comparación con LPV/r a una dosis de 800/200mg al día (tomadas o en una o en dos veces al día).

### ARTEMIS: diseño del estudio fase III



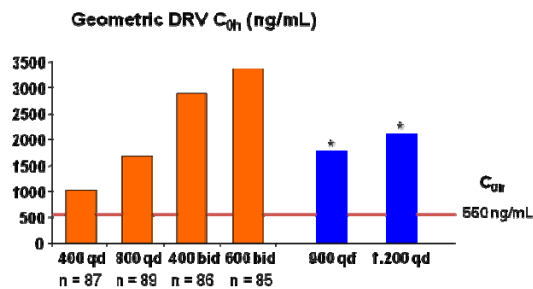
Un total de 689 personas con VIH naïve a los ARV con una carga viral superior a 5.000 copias/mL y con cualquier recuento de CD4 fueron distribuidos aleatoriamente para recibir o 800/100mg de DRV/r una vez al día o LPV/r (400/100mg dos veces al día o 800/200mg una vez al día, ambos tomados junto con 300mg de tenofovir (TDF) y 200mg de Emtricitabina (n=3

El criterio principal de valoración fue carga viral indetectable a la semana 48. El objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de DRV/r frente a LPV/r sobre la base del criterio principal de valoración (Carga viral <50 copias/ml).

Entre los criterios de valoración secundarios se incluyeron los cambios en los recuentos de células CD4, farmacocinética, seguridad y tolerabilidad

El motivo de realizar un ensayo con una dosificación de una vez al día se sustenta en los datos clínicos sobre DRV/r que confirman que tanto con la dosis de 800mg una vez al día como las dosis de 900 y 1200mg una vez al día los niveles de este fármaco se mantienen por encima de la concentración eficaz durante 24 horas.

## Farmacocinética de Darunavir



Datos clínicos confirman que los niveles de DRV están encima de la concentración eficaz durante 24 horas

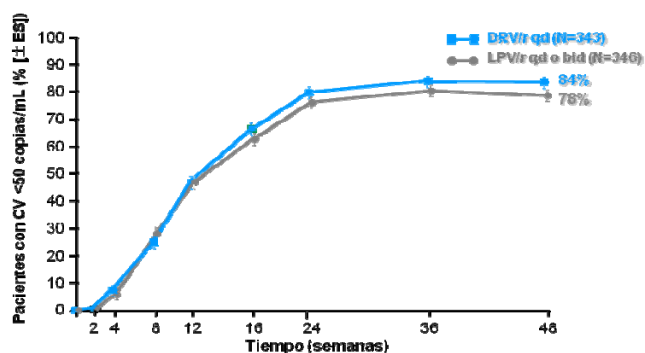
Basado en la combinación de los estudios Power 1 & 2, resultados de 24 semanas.

<sup>1</sup> Derivado de un modelo de farmacocinética

Tibotec Data on file.

El ensayo mostró resultados inmunológicos y virológicos comparables entre los dos brazos en la población general del estudio. A la semana 48, un 84% de las personas en el brazo de DRV/r y un 78% de las que recibieron LPV/r consiguieron reducir su carga viral a niveles indetectables. El incremento mediano del recuento de CD4 fue de 137 y 141 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente

## ARTEMIS: carga viral <50 copias/mL a la semana 48 (ITT-TLOVR)

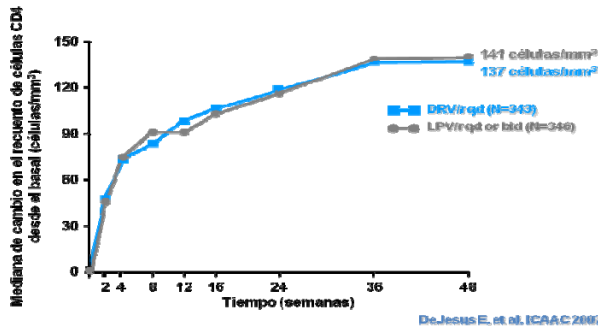


Diferencia estimada en respuesta vs. LPV/r para no inferioridad:  
PP = 5,6% (95% CI -0,1;11,3) p<0,001

DeJesus E, et al. ICAAC 2007

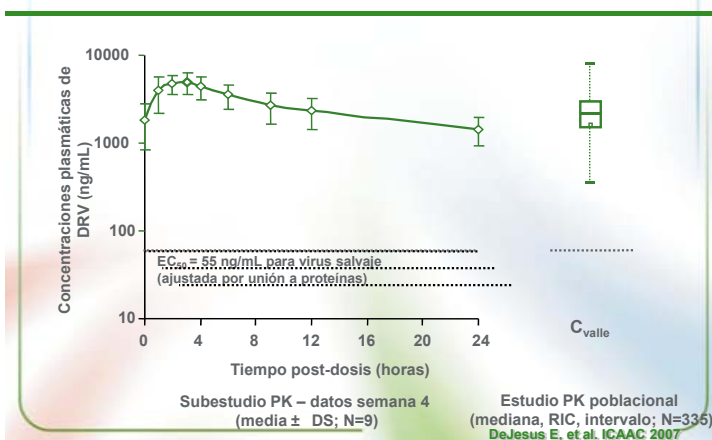
El incremento mediano del recuento de CD4 fue de 137 y 141 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente

**ARTEMIS: Mediana de cambio en el recuento absoluto de células CD4 a la semana 48 (ITT-NC=F)**



Los análisis farmacocinéticos de DRV muestran que las concentraciones del fármaco en plasma con la administración una vez al día superan la actividad antiviral EC<sub>50</sub> para VIH de tipo salvaje.

**ARTEMIS: concentraciones plasmáticas de DRV para DRV/r 800mg/100mg**



**FEAT:** Dado que la dosificación para pacientes naive va a ser de 800 mg, ¿Para cuándo estará disponible el comprimido de 400mg?

**Janssen-Cilag:** Todavía no tenemos la indicación. Se presentará este año, y en el mejor escenario, estaría disponible para el año que viene.

**FEAT:** ¿Dosis pediátrica?

**Janssen-Cilag:** Hay un estudio en marcha, Delphi, en el que los participantes pediátricos toman diferentes dosis ajustadas según el peso corporal. Darunavir se puede tomar en España por uso compasivo.

**FEAT:** ¿Del estudio GRACE? ¿Podéis ofrecernos datos?

**Janssen-Cilag:** El estudio sigue en marcha. Es un estudio multicéntrico, abierto de Fase IIIb diseñado para evaluar las diferencias de sexo y raza en la eficacia, seguridad y tolerabilidad de DRV/r durante 48 semanas en personas con experiencia en tratamientos (67% mujeres, 33% hombres). Hay datos de farmacocinética a cuatro semanas.

**FEAT:** Sería interesante hacer un seguimiento exhaustivo de las concentraciones del fármaco en las mujeres. La experiencia con otros antirretrovirales nos muestra que las concentraciones pueden ser mucho mayores en mujeres aumentando el riesgo de toxicidades y efectos secundarios y por lo tanto en muchos casos aumentando el riesgo de fracasos terapéuticos.

**Janssen-Cilag:** ¿Tenéis alguna percepción del fármaco?

**FEAT:** En personas pretratadas funciona muy bien; sobre todo cuando se combina con otros fármacos activos. Parece que la combinación raltegravir y Darunavir puede estar funcionando bien.

**FEAT:** ¿Cuál será el precio del fármaco en personas naive?

**Janssen-Cilag:** La compañía todavía no tiene asignado un precio de salida para este escenario.

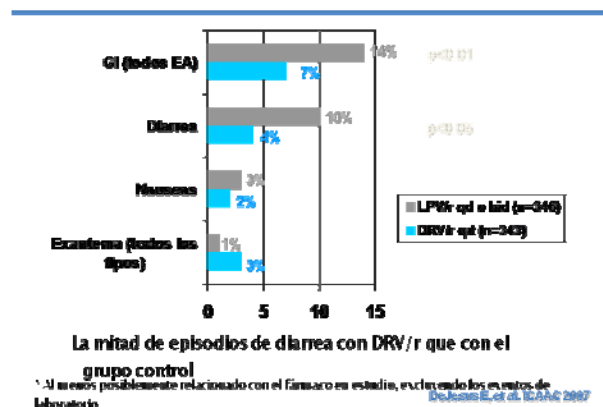
**FEAT:** ¿Ofreceréis descuento a los hospitales según el volumen de pacientes a los que se le prescribirá el fármaco?

**Janssen-Cilag:** Pensamos que no.

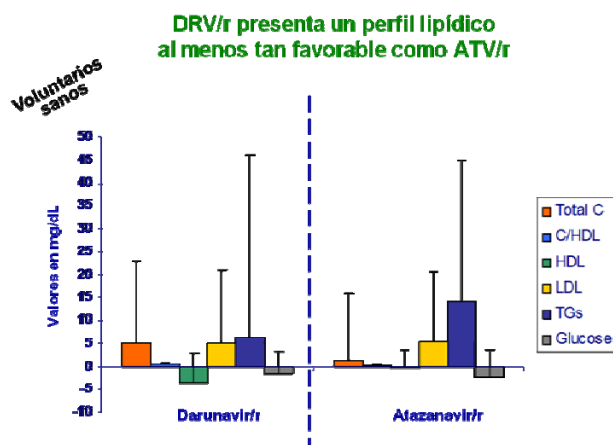
## Efectos Secundarios

En el ensayo se observó una incidencia más elevada de efectos adversos gastrointestinales, sobre todo diarrea, en el brazo de LPV/r. En el brazo de DRV/r menos personas mostraron elevaciones en el colesterol total y los triglicéridos. También se dieron más casos de exantema en el brazo de DRV/r (3% vs 1%). No se observaron efectos secundarios renales graves

### ARTEMIS: Efectos adversos grados 2-4\*



En un estudio en voluntarios sanos, DRV/r presenta un perfil lipídico, al menos, tan favorable como ATV/r.



*Toméka, F. et al. HIV DART: Frontiers in Drug Development Antiretroviral Therapies. Cancun, Dic 2006. Poster 85*

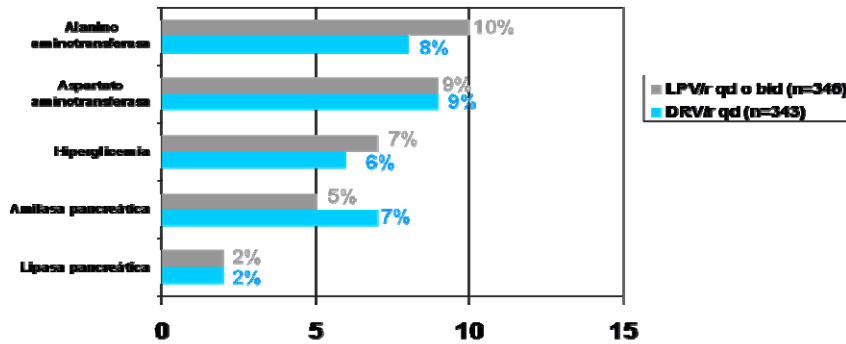
### Estudio ARTEMIS

Efectos secundarios de grado 2-4 que se dieron en $\geq 2\%$ de los participantes	Darunavir/ritonavir (n=343)	Lopinavir/ritonavir (n=346)
Efectos gastrointestinales <sup>†</sup>	7	14
- Diarrea <sup>‡</sup>	4	10
- Nausea <sup>‡</sup>	2	3
Exantema (cualquier tipo)	3	1
ALT	8	10
AST	9	9
Hiperglicemia	6	7
Amilasa pancreática	7	5
Lipasa pancreática	2	2
Colesterol total	13	23
Colesterol LDL	13	11
Triglicéridos	3	11

\* Acontecimientos, al menos, que se asocian posiblemente al fármaco del estudio  
<sup>†</sup> p<0,01  
<sup>‡</sup> p<0,05

Las elevaciones de las transaminasas se dieron de forma parecida en ambos brazos.

### ARTEMIS: Anomalías de laboratorio grados 2-4



DRV/r muestra un buen perfil hepático

DeJesus E, et al. ICAAC 2007

**FEAT:** Tibotec remitió el 11 de marzo una carta a los profesionales sanitarios estadounidenses informándoles de la hepatotoxicidad observada en algunos pacientes que han tomado DRV/r (Prezista®). ¿Tenéis más noticias al respecto? Es un tema que nos preocupa bastante.

**Janssen-Cilag:** Los casos de EE UU de los que ahora se habla, en la EMEA ya se habían introducido en la ficha técnica del fármaco. No fue así con la FDA, que fue más benevolente con el fármaco. Lo que ha hecho ahora la agencia americana es actualizar la ficha técnica e incluirlos.

### 3. ETRAVIRINA

#### 3.1 ESTUDIOS DUET

ETR es el primer inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) de segunda generación que puede ser una alternativa en terapia de rescate.

El medicamento está siendo investigado en los estudios DUET 1 y 2. Se trata de dos estudios paralelos, de fase III, de distribución aleatoria y doble ciego, de 96 semanas de duración que evalúan la eficacia y la seguridad de 200mg de ETR frente a placebo, administrados ambos dos veces al día. Todos los pacientes recibieron un régimen de base de DRV/r, ITIN seleccionados por el investigador y enfuvirtida (ENF) opcional. Los participantes tenían  $\geq 1$  mutación asociada a resistencia a los ITINN y  $\geq 3$  mutaciones primarias basales a los IP. Además, tenían una carga viral  $> 5.000$  copias/mL y estaban recibiendo terapia de forma estable durante  $\geq 8$  semanas.

#### Un diseño novedoso con dos ARV en fase III Estudios DUET



- CV  $> 5000$  HIV copias/mL y antes terapia estable  $\geq 8$  semanas
- $\geq 1$  NN mutación basal o documentada en un genotipo previo
- $\geq 3$  mutaciones primarias basales a IP

DUET-1: Tailandia, Francia, Norte y Sudamérica.  
DUET-2: Australia, Europa, EEUU.

Heuvelink et al. CROI 2008 Boston poster 790  
Jahres et al. IAS CROI 2008 Boston poster 7901

El criterio principal de valoración de la eficacia a la semana 48 fue el porcentaje de personas con carga viral confirmada de  $< 50$  copias/ml.

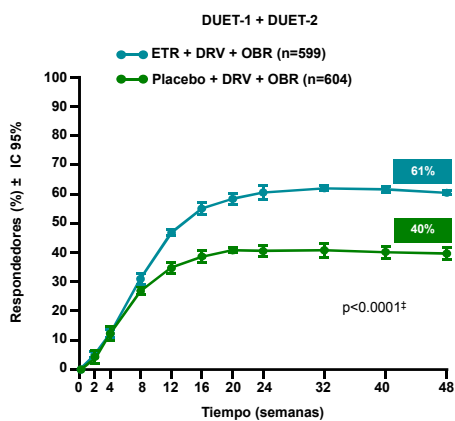
Número de participantes:

	ETR	Placebo
DUET 1	304	308
DUET 2	295	296
<b>Análisis combinado</b>	599	604

Personas con <50 copias/mL a la semana 48

	<b>ETR</b>	<b>Placebo</b>
<b>DUET 1</b>	60%	39%
<b>DUET 2</b>	61%	41%
<b>Análisis combinado</b>	61%	40%

**Estudios DUET: CV <50 copias/mL semana 48 (ITT-TLOVR)**

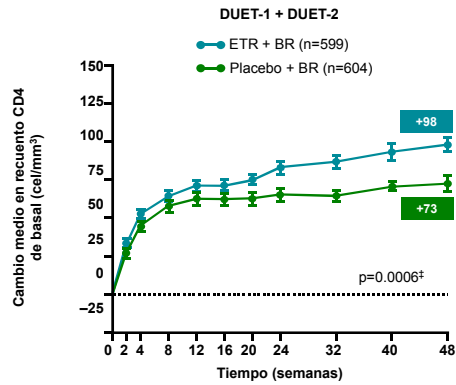


Haubrich et al. CROI 2008 Boston poster 790  
Johnson M et al CROI 2008 Boston poster 7901

Cambio en el recuento de CD4 (células/mm<sup>3</sup>) desde el nivel basal a la semana 48

	<b>ETR</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>DUET 1</b>	+103	+74	p=0,0025
<b>DUET 2</b>	+94	+72	p=0,0160
<b>Análisis combinado</b>	+98	+73	p=0,0006

## Cambio en recuento CD4 desde basal (cel/mm<sup>3</sup>) en la semana 48 (ITT NC=F)

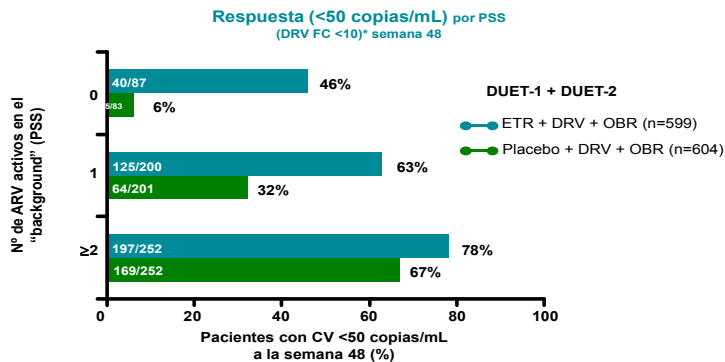


Haubrich et al. CROI 2008 Boston poster 790  
Johnson M et al CROI 2008 Boston poster 7901

Respuesta (<50 copias/mL) según el número de fármacos activos en el régimen de base (RB):

	Nº de fármacos activos en RB	ETR	Placebo
<b>DUET 1</b>	0	47%	12%
	1	59%	23%
	≥2	67%	67%
<b>DUET 2</b>	0	45%	0%
	1	66%	39%
	≥2	79%	68%
<b>Análisis combinado</b>	0	46%	6%
	1	63%	32%
	≥2	78%	67%

## Etravirina y la importancia del nº de ARV activos



\*DRV se considera si plenamente sensible (FC <10); PSS = phenotypic sensitivity en virtud de lo que se considera si ha sido utilizado de novo. Se excluye a los pacientes que interrumpieron por causas diferentes al FV

Haubrich et al. CROI 2008 Boston poster 790  
Johnson M et al CROI 2008 Boston poster 7901

La Tolerabilidad y la seguridad a las 48 semanas fue similar en ambos grupos:

## Tolerabilidad a las 48 semanas similar en ambos grupos

AE más frecuentes

Parámetro, %	DUET-1 + DUET-2*	
	ETR + BR (n=599)	Placebo + BR (n=604)
<b>Todos EEAA</b>	<b>96</b>	<b>96</b>
<b>Grado 3/4</b>	<b>33</b>	<b>35</b>
<b>Interrupción por EEAA</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>Efectos Adversos Graves</b>	<b>20</b>	<b>23</b>
<b>Muerte (cualquier causa), % (n)</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>EEAA más frecuentes</b>		
Exantemas*	12,2	4,8
Diarrea	18	24
Náuseas	15	13
Cefalea	11	13
<b>EEAA de interés</b>		
Alteraciones SNC	17	20
Alterac. psiquiátricas	17	20
EEAA hepáticos	7	6

- Sin hallazgos significativos en EA clínicos, de laboratorio ECG, etc.
- La incidencia y gravedad de las alteraciones de laboratorio, incluyendo parámetros hepáticos y lipídicos fue similar en ambos grupos

\*posiblemente relacionados  
‡Todas las muertes en el grupo de ETR fueron consideradas no relacionadas. En el control, una posiblemente relacionada

Haubrich et al. CROI 2008 Boston poster 790  
Johnson M et al CROI 2008 Boston poster 7901

## Seguridad a las 48 semanas similar en ambos grupos

Anomalías de laboratorio de grado 3 y 4

Parámetro, %	DUET-1 + DUET-2	
	ETR + BR (n=599)	Placebo + BR (n=604)
<b>Al menos una anomalía de laboratorio</b>		
Grado 3	36	35
Grado 4	10	10
<b>Anomalías más comunes de grado 3/4<sup>‡</sup></b>		
LDL-colesterol (>190mg/dL)	7	7
Colesterol total (>300mg/dL)	8	5
Triglicéridos (>751mg/dL)	9	6
Amilasa pancreática (>2 x LSN)	9	9
Descenso en neutrófilos (≤749/mm <sup>3</sup> )	5	8

<sup>‡</sup>≥5% en el grupo de TMC125  
LSN = límite superior de normal

Haubrich et al. CROI 2008 Boston poster 790  
Johnson M et al CROI 2008 Boston poster 7901

## Efectos Secundarios

Efectos secundarios (ES) observados (independientemente de la causa) a la semana 48:

	DUET 1		DUET 2		Análisis combinado	
	ETR + BR	Placebo + BR	ETR + BR	Placebo + BR	ETR + BR	Placebo + BR
Cualquier ES (por cualquier causa)	96%	97%	96%	95%	96%	96%
ES de Grado 3 o 4	29%	36%	38%	34%	33%	35%
Interrupción por ES	7%	7%	8%	4%	7%	6%
ES grave	19%	25%	21%	22%	20%	23%
Muerte (por	2%	4%	2%	3%	2%	3%

cualquier causa)						
<b>ES más comunes:</b>						
Exantema	22%	11%	17%	11%	19%	11%
Diarrea	14%	24%	22%	23%	18%	24%
Nausea	15%	15%	15%	11%	15%	13%
Cefalea	12%	14%	10%	12%	11%	13%
<b>ES de interés:</b>						
Desórdenes del SNC	18%	21%	17%	18%	17%	20%
Desórdenes Psiquiátricos	14%	18%	20%	21%	17%	20%
ES hepáticos	7%	8%	6%	4%	7%	6%

El efecto secundario más destacado de ETR respecto al placebo fue el exantema. Su aparición es temprana, frecuentemente en la segunda semana del tratamiento (mediana de aparición: día 12 en DUET 1 y día 17 en DUET 2). El efecto tuvo una duración mediana de 14 días (DUET 1) y de 18 días (DUET 2). Normalmente la gravedad va de leve a moderada: en DUET 1% fue de grado 3 y ningún acontecimiento de grado 4; en DUET 2, 1,4% de grado 3 y ningún acontecimiento de grado 4. Las interrupciones de la terapia por el exantema fueron poco frecuentes: 2% en DUET 1 y 2,4% en DUET 2.

En DUET 1, se observó una mayor incidencia en mujeres, pero no se halló una diferencia clara en la gravedad o en las interrupciones de la terapia según el sexo. En DUET 2, la incidencia de exantema fue similar en hombres y mujeres, y tampoco se hallaron diferencias claras en la gravedad o en las interrupciones de la terapia según el sexo. En este mismo ensayo no se observó un aumento del riesgo en personas con una historia de exantema asociado a ITINN.

**FEAT:** ¿Es posible que los médicos excluyeran de entrada a personas con historia de exantema?

**Janssen-Cilag:** Podría ser pero no era un criterio de exclusión.

**FEAT:** ¿Se incluyó a pacientes que habían tenido exantema de grado alto?

**Janssen-Cilag:** No se recogieron el grado de exantema anterior entonces este dato no lo tenemos.

Por lo que respecta a los efectos adversos de sistema nervioso central y los efectos adversos psiquiátricos, no se observan diferencias significativas entre los diversos brazos del estudio.

## Sin diferencias en efectos adversos de sistema nervioso

- Similar incidencia con grupo control
- Generalmente leves, la mayoría grado 1 ó 2
- Sin interrupciones en grupo TMC125

EA sistema nervioso, %	Grupo TMC125 (n=599)	Grupo control (n=604)
Grado 3	1 (0.3)	5 (1.6)
Grado 4	0	0
<b>Más frecuentes eventos (en ≥1.0% de pacientes)</b>		
Cefalea	56 (9.3)	74 (12.3)
Mareos	16 (2.7)	25 (4.1)
Somnolencia	10 (1.7)	12 (2.0)

Haubrich et al. IDSA 2007, Abstract 1210  
Di Perri et al. EACS 2007, Abstract P7.3/12

## Sin diferencias en efectos adversos de psiquiátricos

- Incidencia similar a grupo control
- Generalmente leves, la mayoría grado 1 ó 2
- Raramente motivan interrupción: 1 paciente en cada grupo
- No riesgo mayor por antecedentes psiquiátricos
- No episodios de alucinaciones, ideación suicida o episodios maníacos

Eventos psiquiátricos, %	Grupo TMC125 (n=599)	Grupo control (n=604)
Grado 3	1 (0.2)	8 (1.3)
Grado 4	0	1 (0.2)
<b>Más frecuentes eventos psiquiátricos(en ≥1.0% de pacientes)</b>		
Insomnio	33 (5.5)	40 (6.6)
Depresión	18 (3.0)	30 (5.0)
Ansiedad	15 (2.5)	18 (3.0)
Alteraciones del sueño	7 (1.2)	4 (0.7)

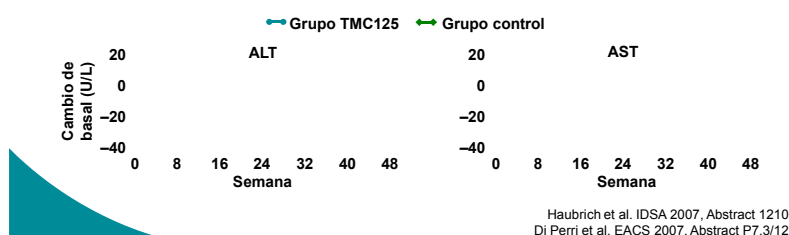
Haubrich et al. IDSA 2007, Abstract 1210  
Di Perri et al. EACS 2007, Abstract P7.3/12

### 3.2 Tolerabilidad de Etravirina en pacientes coinfectados DUET 1 Y 2

La incidencia de efectos secundarios hepáticos de grado 3 ó 4, hepáticos graves y hepáticos que implicaron la interrupción del tratamiento fue equiparable entre las personas coinfectadas de los dos grupos. El porcentaje de abandonos por estos efectos adversos hepáticos fue del 0,7% entre los que tomaban ETR, independientemente de si estaban coinfectados o no.

## Efectos adversos hepáticos

EA hepáticos, %		Grupo TMC125 (n=599)	Grupo control (n=604)
Cualquier causa o gravedad		5.3	5.1
Grado 3/4		3.8	3.1
Grado 3/4 en pacientes coinfectados		4.2	4.4
Abandonos		0.7	0.7
Anomalías de laboratorio	Aumento ALT (grado 3 o 4)	1.9 y 0.7	1.3 y 0.3
	Aumento AST (grado 3 o 4)	2.0 y 0.5	1.3 y 0.3



Las elevaciones de las transaminasas de grado 3 ó 4 fueron más frecuentes entre los participantes coinfectados, tanto entre los que recibieron ETR como entre los que tomaron placebo. Así pues, de forma coherente con la coinfección hepática crónica que presentaban, los pacientes coinfectados mostraron una mayor incidencia de elevación de las transaminasas y de efectos secundarios hepáticos.

Por otra parte, la incidencia de efectos adversos hepáticos fue similar entre el grupo con placebo y el grupo con ETR, por lo que el fármaco no parece incrementar la toxicidad hepática en los pacientes coinfectados.

## Hepatic AEs by coinfection status

Incidence, %	Coinfected			Non-coinfected		
	TMC125 (n=72)	Placebo (n=68)	OR (95% CI)	TMC125 (n=494)	Placebo (n=496)	OR (95% CI)
Any hepatic AE	6	12	2.27 (0.65–7.91)	5	5	1.19 (0.66–2.12)
Grade 3 or 4 hepatic AEs	4	6	1.44 (0.31–6.67)	2	2	0.90 (0.38–2.15)
Discontinuation due to hepatic AEs	1	3	2.15 (0.19–24.28)	1	<1	0.66 (0.11–3.98)

## Hepatic grade 3 or 4 laboratory parameters by coinfection status

Incidence, %	Coinfected			Non-coinfected		
	TMC125 (n=72)	Placebo (n=68)	OR (95% CI)	TMC125 (n=494)	Placebo (n=496)	OR (95% CI)
Elevated AST	6	4	0.78 (0.17–3.64)	2	1	0.59 (0.21–1.64)
Elevated ALT	7	6	0.84 (0.22–3.26)	2	1	0.66 (0.23–1.87)
Hyper-bilirubinemia	6	1.0	0.25 (0.03–2.33)	0.6	0.4	0.66 (0.11–3.98)
Elevated alkaline phosphatase	0	1.0	Not calculated <sup>†</sup>	0.2	1.2	6.87 (0.81–58.65)

**FEAT:** Según parece, las personas coinfectadas tienen mayores niveles de ETR (aproximadamente un 35% superior). Sería interesante estudiar este dato por estadios de fibrosis y ver si tiene relevancia clínica. Por otro lado, nos gustaría que trasladarais a Janssen-Cilag - Tibotec nuestra insatisfacción por el hecho de que Vertex no quiera debatir con los grupos comunitarios el desarrollo de su fármaco para la hepatitis C.

**Janssen-Cilag:** La única información que tenemos acerca de éste último punto es que empieza la Fase III. Transmitiremos vuestra preocupación a Tibotec.

### 3.3 Patrón de Resistencias

Se ha identificado un total de 13 mutaciones basales en la transcriptasa inversa que pueden tener un efecto sobre la respuesta virológica a ETR.

#### Mutaciones de TMC125

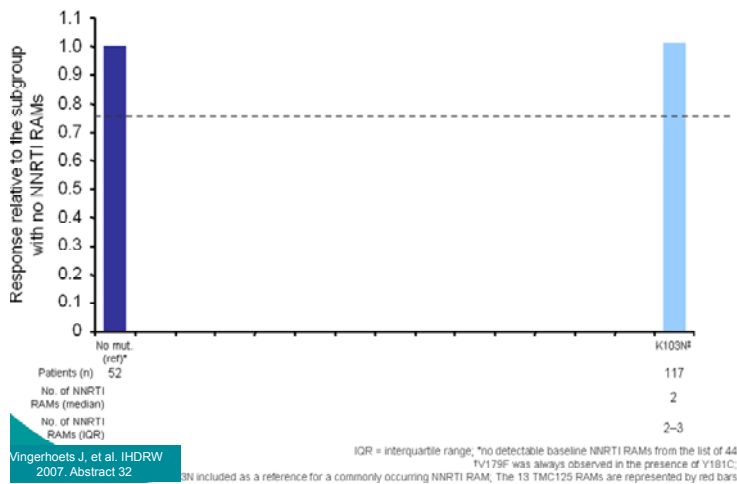
V	A	L	K	V	V	Y	G
90	98	100	101	106	179	181	190
I	G	I	E	I	D	C	S
			P		F	I	A
						V	

13 mutaciones recogidas por IAS-USA 2007

Ninguna mutación por sí sola o en combinación de varias produce resistencia a TMC125

## La mutación 103 no afecta

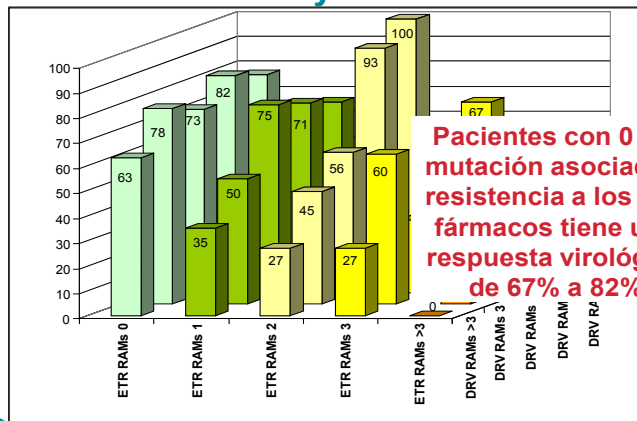
Sensibilidad completa frente a K103N



Los participantes en los ensayos DUET cuyos virus contenían 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a ETR a nivel basal tuvieron una respuesta comparable a la observada a la del grupo placebo en su conjunto.

Aunque, según parece, la coexistencia de tres o más mutaciones asociadas a resistencia a ETR, que se relaciona con una reducción de la respuesta virológica ETR es poco frecuente, incluso en personas con evidencia de resistencia a la primera generación de ITINN

## Respuesta virológica (<50 copias/mL) y el efecto combinado de las mutaciones de ETR y DRV



JM Schapiro et al, 6<sup>th</sup> EHDRAW, Budapest, March 2008, abst. 46

En cuanto al efecto combinado de las mutaciones asociadas a resistencia ETR y a DRV se ha observado que las tasas de respuesta virológica (<50 copias/mL) descienden a medida que aumenta el número de mutaciones combinadas asociadas a la resistencia ETR y a DRV.

En participantes con 0 o 1 mutación asociada a resistencia a cada uno de los fármacos, las tasas de respuesta oscilan entre un 66,7 y un 81,8%. En aquellos con dos o menos mutaciones asociadas a resistencia a cada uno de los dos fármacos, las tasas de respuesta oscilan entre un 56,3 y un 100%.

**FEAT:** ¿están utilizando los clínicos el genotipado a la hora de prescribir Etravirina?  
**Janssen-Cilag:** No se exige un test de resistencia en el programa de acceso expandido aunque normalmente lo tienen, pero para el uso compasivo sí nos gusta ver los resultados.

**FEAT:** Sería interesante saber cuántas personas han fracasado y por qué.  
**Janssen-Cilag:** De 250 pacientes del uso compasivo, se ha dejado de pedir el fármaco a la compañía para ocho. No sabemos los motivos de abandono.

### **3.4 Programa de Acceso Expandido y Uso Compasivo en España**

En el programa de uso compasivo, se ha facilitado el fármaco a 269 personas de 78 centros.

En el programa de acceso expandido, hasta al momento se han inscrito 158 personas de 43 centros.

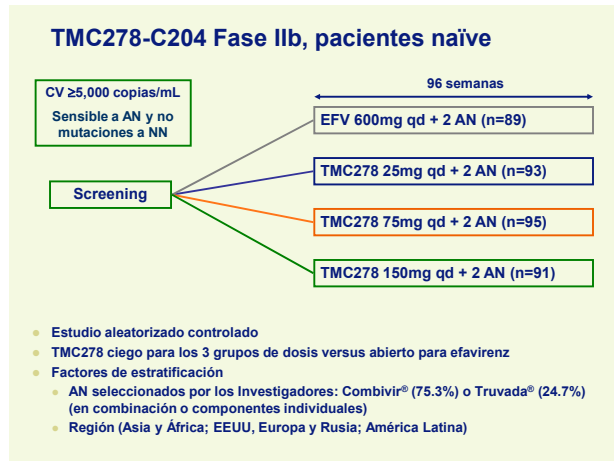
Un total de 427 personas entre los dos programas está recibiendo el fármaco.

**Janssen-Cilag:** Para el caso de DRV, hicimos un cálculo epidemiológico aproximado de 500 a 600 participantes para todo el programa de acceso expandido. Hemos visto que la AGEMED ha sido flexible para los 269 pacientes que han accedido al fármaco a través del procedimiento de uso compasivo, mediante aprobaciones individuales y han aceptado todo este número de personas sin ofrecer resistencia. Teniendo en cuenta que cada uno es una autorización.

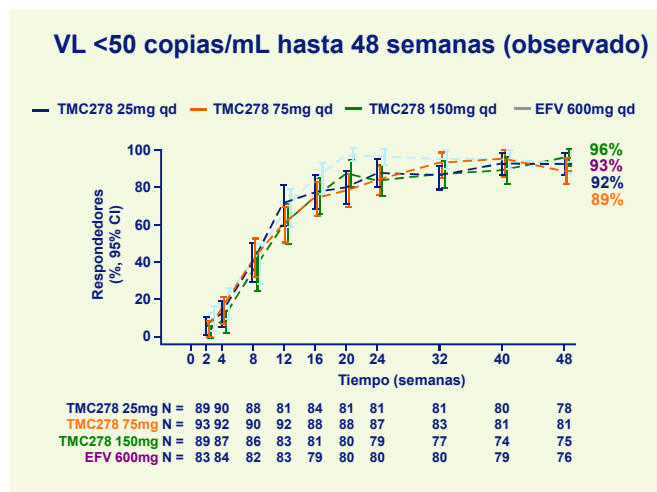
## 4. TMC 278

Se trata de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) de segunda generación que ha mostrado actividad frente a cepas salvajes y resistentes a los ITINN. Esta siendo desarrollado para personas sin experiencia previa en el uso de medicamentos antirretrovirales.

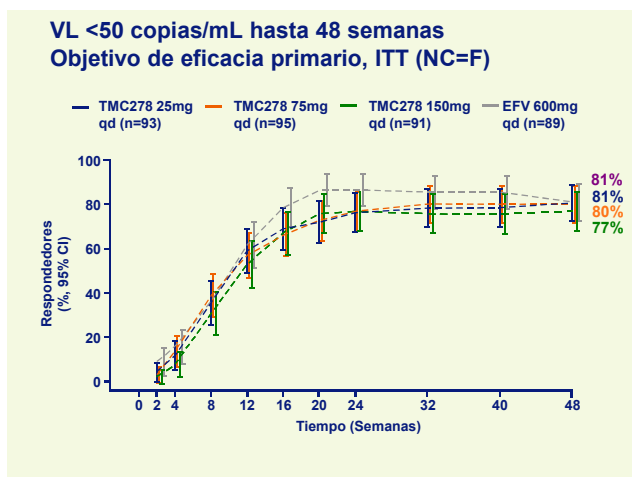
Rilpivirina (TMC278) tiene una vida media de 45 horas y está siendo probado en dosis bajas que oscilan entre 25 y 150mg en pacientes naïve.



En un estudio de Fase IIb, de búsqueda de dosis, se inscribieron 368 pacientes, los cuales se distribuyeron de forma aleatoria a 4 grupos de tratamiento para tomar tres dosis distintas de Rilpivirina (25mg, 75mg y 150mg una vez al día) y Efavirenz en dosis de 600mg también una vez al día. Además, todos los pacientes tomaron Zidovudina (AZT) y Lamivudina (3TC) o tenofovir (TDF) y Emtricitabina (FTC). El criterio de medición principal fue la evaluación de la eficacia (<50 copias/mL) en relación con la dosis a la semana 48.



A raíz de estos resultados, la dosis seleccionada para continuar con la Fase III de desarrollo de Rilpivirina es de 25mg una vez al día.



Los efectos secundarios más comunes, independientemente de su causa, fueron náuseas (35,1% en los grupos con Rilpivirina frente al 29,2% con Efavirenz) y cefalea (18,3% frente a 15,7%). La erupción cutánea (7,9% frente a 19,1%), el vértigo (1,1% frente a 11,2%) y los efectos adversos en el sistema nervioso (33,3% frente a 52,8%) fueron, junto con los aumentos de lípidos, significativamente menos frecuentes con Rilpivirina que con Efavirenz.

**Efectos adversos de la clase NN, cualquier grado, independientemente de causalidad**

Efecto Adverso, %	TMC278			Todos TMC278 n=279	EFV 600mg n=89
	25mg n=93	75mg n=95	150mg n=91		
Piel y tejido subcutáneo	22.6	29.5	29.7	27.2	33.7
Exantema*	5.4	6.3	12.1	7.9	19.1
Sistema nervioso central	34.4	34.7	30.8	33.3	52.8
Cefalea	15.1	22.1	17.6	18.3	15.7
Mareos	10.8	7.4	7.7	8.6	30.3
Somnolencia	3.2	3.2	4.4	3.6	11.2
Oído y laberinto					
Vértigo	1.1	2.1	0	1.1	11.2
Psiquiatría	14.0	12.6	13.2	13.3	15.7
Insomnio	6.5	5.3	5.5	5.7	4.5
Depresión	4.3	6.3	3.3	4.7	2.2
Alteraciones de sueño	1.1	6.3	0	2.5	10.1

\*Todos los exantemas fueron de grado 1/2 con la excepción de un paciente con exantema de grado 3 más fiebre (grupo 75mg TMC278) probablemente relacionado con dapsona

Los efectos adversos psiquiátricos se produjeron en el 13,3% entre los grupos con Rilpivirina frente al 15,7% con Efavirenz. Los más frecuentes fueron cefalea, mareo e insomnio. Los efectos adversos graves se dieron en el 10,4% frente al 9%, respectivamente.

En CROI 2008 se presentó un estudio novedoso de Rilpivirina en nanosuspensión de larga duración, con el fin de observar si éste se puede aplicar una vez al mes. Nanocristales de liberación prolongada en inyecciones intramusculares y subcutáneas. En el estudio se evaluó la farmacocinética y la tolerabilidad en el lugar de la inyección.

### Formulación y metodología

- Nanosuspensión\* novedosa
  - 100mg TMC278 base por mL
  - Partículas de TMC278 pura, tamaño medio de 200nm
  - Formulación estéril, estable con pH neutral
- TMC278 LA dosis únicas, administrado como inyecciones intramusculares (IM) y subcutáneas (SC)
- Farmacocinética y tolerabilidad en el lugar de inyección fueron evaluados



\*using NanoCrystal® technology (under license from Elan Corporation, Ireland)  
LA = long acting

van't Klooster, et al. TMC278 LA, CROI 2008

**FEAT:** Es interesante, sobre todo si el resto de fármacos también se pudieran aplicar del mismo modo.

¿Cuál de las dos vías se tolera mejor?

**Janssen-Cilag:** Hasta la fecha sabemos que la intramuscular parece que se tolera mejor que la subcutánea.

En breve darán comienzo dos estudios de Fase III de Rilpivirina: los ensayos TMC278-C215 y TMC278-C209.

El estudio TMC278-C215, tiene como objetivo comparar, en personas con VIH que nunca han tomado fármacos antirretrovirales, la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Rilpivirina (administrada en dosis de 25mg una vez al día) con Efavirenz (dosis de 600mg una vez al día), en ambos casos en combinación con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN/ITINt). Esta combinación puede ser Abacavir y 3TC (Kivexa®), tenofovir y FTC (Truvada®) o Zidovudina (AZT) y 3TC (Combivir®).

El estudio TMC278-C209, muy similar en concepto al anterior, pretende comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una dosis diaria de 25mg de Rilpivirina con una dosis al día de 600mg de Efavirenz, ambas en combinación con un régimen fijo de Truvada®, en pacientes con infección por VIH tipo 1 (VIH-1) sin experiencia en la toma de fármacos antirretrovirales.

**FEAT:** ¿Podría combinarse en un futuro Rilpivirina en un solo comprimido junto con Truvada®? ¿Estáis hablando con Gilead?

**Janssen-Cilag:** Dado el tamaño del comprimido parece factible una dosis fija con 2 nucleósidos. Es posible que se haya hecho algún contacto pero no lo podemos asegurar.

**FEAT:** ¿Será un no análogo rescatador como Etravirina?

**Janssen-Cilag:** Probablemente tendrá la indicación sólo en personas sin tratamiento previo. Por otro lado, se realizarán estudios farmacocinéticos tempranos para observar cómo actúa con el uso concomitante de otros fármacos, como por ejemplo la metadona.

**FEAT:** ¿Participa España en estos ensayos de Fase III? ¿Cuántos centros?

**Janssen-Cilag:** Los ensayos son competitivos. Participarán cuatro centros por cada ensayo.

**FEAT:** ¿La coinfección con las hepatitis virales será motivo de exclusión?

**Janssen-Cilag:** No lo sabemos. La coinfección con hepatitis no es un criterio de exclusión.