

Encuentro de FEAT con Gilead Sciences

Dra. Marisa Álvarez
Departamento Médico
Gerente Médico HIV

Jueves 20 de noviembre de 2004

Asistentes:

Esther Inés (Valencia)
Juanse Hernández (Barcelona)
Juan Carlos Pueyo (Huesca)
Kike Rodríguez (Zaragoza)
Marion Zibelli (Barcelona)
Udiarraga García (Bilbao)
William Mejías (Barcelona)
Xavi Franquet (Barcelona)
Mauro Guarinieri (Roma, Italia)
Joan Tallada (Barcelona)

Informe final elaborado por Marion Zibelli

EMTRIVA®

EMTRICITABINA (FTC)

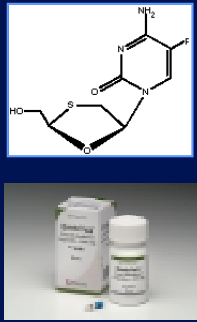
ÍNDICE

Contenido	Página
■ INTRODUCCIÓN	3
■ ASPECTOS CLAVES DEL DESARROLLO PRECLÍNICO	3-4
■ FARMACOLOGÍA	5
■ DESARROLLO CLÍNICO DE FTC	5-6
■ EFICACIA DE FTC EN PACIENTES NAIVE	6-10
■ ESTUDIOS DE SIMPLIFICACIÓN	11
■ SUSTITUCIÓN DE 3TC POR FTC	12-13
■ DOSIFICACIÓN RENAL	14
■ EMBARAZO	15
■ PEDIATRÍA	15-16
■ HEPATITIS B	16-17
■ ESTUDIO 114 ESTUDIO DE PK DE TENOFOVIR Y EMTRICITABINA (n=17)	18

■ INTRODUCCIÓN

Emtricitabina

Inhibidor de la transcriptasa inversa, análogo de la citidina



Emtricitabina (FTC)
FTCdideoxi-5-fluor-3-tiocitidina
Nombre Comercial: Emtriva
Fecha autorización FDA: 24/07/03
Fecha autorización EMEA: 24/10/03

- FTC era de Triangle como Coviracil.
- Se trata de un ITIN, análogo de la citidina. Está aprobado por la EMEA. El precio será similar al del 3TC, según las intenciones de la compañía.

Pregunta: ¿Cuál es la fecha aproximada de establecimiento del precio?

Respuesta: Creemos que entre 6 y 10 meses. Están las navidades por en medio, y hay cambios en el proceso de comercialización (comisión de reembolso) y lista de espera.

P: ¿Cuántos pacientes hay en España?

R: Todavía no he conseguido que me lo hagan llegar.

P: Hubo estudios en Fase III. ¿Ahora los participantes siguen con FTC?

R: Sí que hubo estudios, y las personas siguen con el fármaco.

■ ASPECTOS CLAVES DEL DESARROLLO PRECLÍNICO

Actividad Microbiológica de FTC

- Mayor potencia in vitro que 3TC frente a
 - HIV-1¹:
 - FTC IC₅₀ = 0.01 μM (PBMCs)
 - 3TC IC₅₀ = 0.07 μM (PBMCs) – VHB ²
 - FTC IC₅₀ = 0.026 μM (HepG2 2.2.15 cells)
 - 3TC IC₅₀ = 0.067 μM (HepG2 2.2.15 cells)

¹ Schinazi RF et al. AAC 1992; 36(11):2423-2431

² Data on file, Gilead Sciences.

Alta afinidad por la RT del VIH

	K_{pol} (S^{-1})	K_d (μM)	K_{pol}/K_d ($\mu M^{-1}S^{-1}$)	Especificidad como sustrato
(-)FTC-TP	0.082	1.4	0.060	1
(-)3TC-TP	0.033	5.0	0.0067	0.1

FTC tiene una afinidad por la RT del VIH 10 veces mayor que 3TC.

K_d : nivel de disociación K_{pol} : nivel de polimerización

Feng JY, et al. 14th ICAR, Seattle, 2001, Poster # 65.

Especificidad como sustrato de la DNA_{mit}_pol

	K_{pol} (S^{-1})	K_d (μM)	K_{pol}/K_d ($\mu M^{-1}S^{-1}$)	Especificidad como sustrato
(-)3TC-TP	0.125	9.2	0.014	24
(-)FTC-TP	0.0065	11	0.00059	1

FTC es el análogo de la citidina con menor efecto inhibitorio sobre la DNA polimerasa mitocondrial (24 veces menor que 3TC)

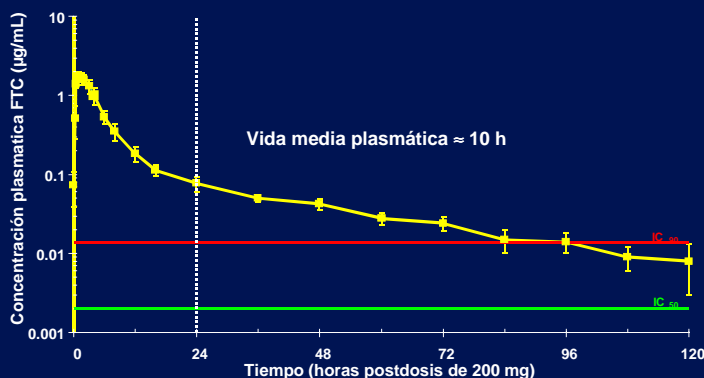
K_d : nivel de disociación K_{pol} : nivel de polimerización

Feng JY, et al. 14th ICAR, Seattle, 2001, Poster # 65.

Es activo frente al VIH y al VHB.
Tiene una afinidad por la TI del VIH 10 veces superior al 3TC, pero es difícil saber hasta qué punto se traslada eso a la clínica.

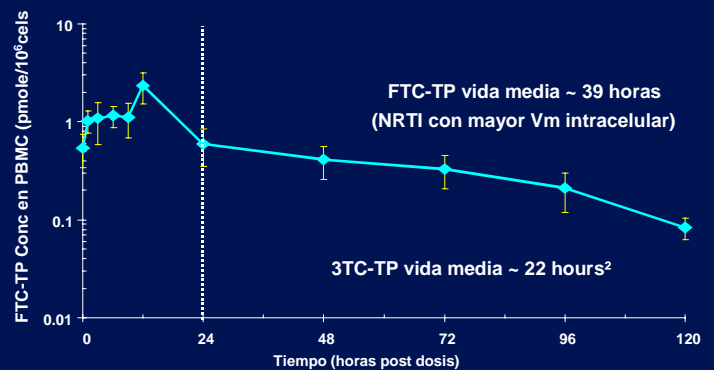
Hay mucho menos sustrato del ADN_{tm} polimerasa, con lo que potencialmente tiene menos TM.

Concentración plasmática de FTC (tras 200 mg)



Wang L. XIV IAC; 2002; Barcelona, Spain. Poster TuPeB4546.

Concentración intracelular de FTC-TP (tras 200 mg)



¹Wang L, et al. XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002, Poster #4546
²Anderson, et al. AIDS 2003; 17(15):2159-2168.

Concentración plasmática de FTC. Vida plasmática de 10 horas y 39 horas de vida media intracelular.

■ FARMACOLOGÍA

- Dosificación una vez al día – $t_{1/2}$ sérica, aprox. 10 horas
 - Vida media intracelular larga (FTC-TP); $t_{1/2}$, aprox. 39 horas
- No restricciones con comida
 - Biodisponibilidad 93% con alimentos o en ayunas
- Eliminación renal
 - 83% eliminación renal
 - Reducción de dosis recomendada en pacientes con alteración renal
- Pocas interacciones farmacológicas
 - No sustrato de CYP450 humano
 - No se conocen interacciones farmacológicas clínicamente conocidas

Se destaca que:

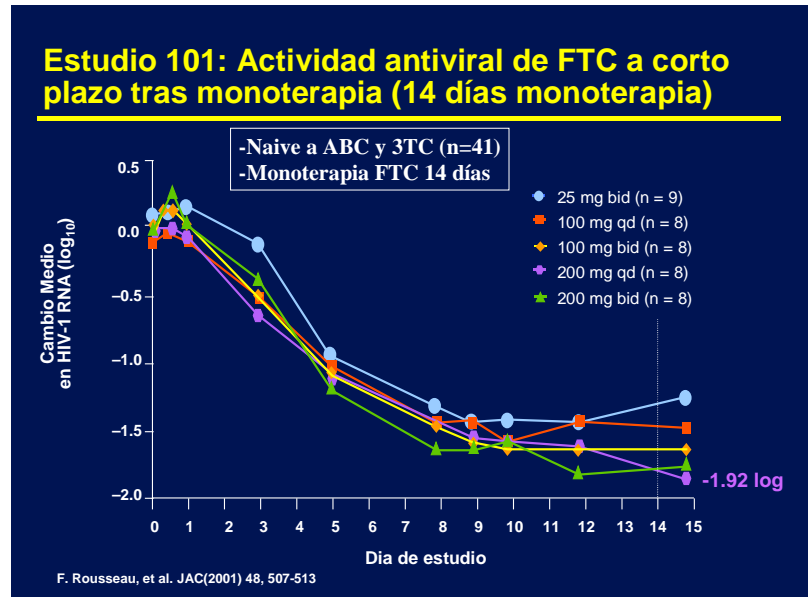
No hay restricciones con la comida.

Toxicidad renal similar a la de TFV.

■ DESARROLLO CLÍNICO DE FTC

Estudio 101 - Estudio de búsqueda de dosis

- Estudio abierto, no aleatorizado, de búsqueda de dosis
- Pacientes VIH+ no tratados previamente con lamivudina o abacavir
- 14 días de monoterapia con FTC
 - 25 mg BID (n=9)
 - 100 mg QD (n=8)
 - 100 mg BID (n=8)
 - 200 mg QD (n=8)
 - 200 mg BID (n=8)
- Características basales
 - VIH-1 RNA plasmático, rango de medianas: 4.3 - 4.8 \log_{10} copias/ml
 - Rango de medianas de CD4+ : 312 - 605 células/ mm^3



F. Rousseau, et al JAC(2001) 48, 507-513

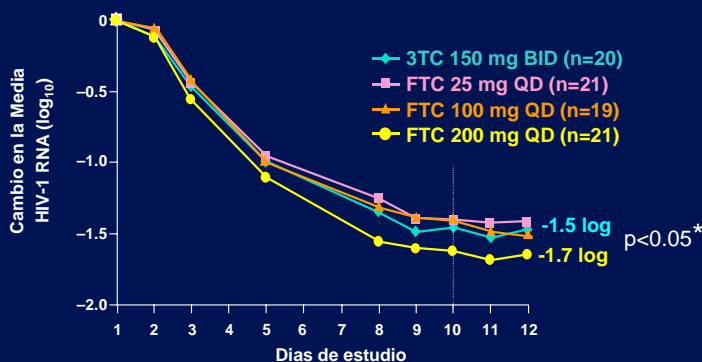
Estudio 102 - Estudio comparativo de búsqueda de dosis

Estudio 102 – Fase I. Comparativo de dosis de FTC con 3TC en monoterapia.

- Estudio abierto, aleatorizado, de búsqueda de dosis
- Pacientes VIH+ no tratados previamente con lamivudina o abacavir
- 10 días de monoterapia con FTC ó con 3TC
 - FTC 25 mg QD (n=20)
 - FTC 100 mg QD (n=21)
 - FTC 200 mg QD (n=19)
 - 3TC 150 mg BID (n=21)
- Características basales
 - VIH-1 RNA plasmático, rango de medianas: 4.3 - 4.7 log₁₀ cop/ml
 - Rango de medianas de CD4+: 350-431 células/mm³

Delehanty J. et al, 6th CROI. Chicago 1999. Abstract #16

Estudio 102: actividad antiviral de FTC vs 3TC (10 días de monoterapia)



* $p < 0.05$ para FTC 200 mg QD comparado con cada uno de los otros brazos de tto

Delehanty J. 6th CROI; 1999; Chicago, Ill. Abstract 16.

■ EFICACIA DE FTC EN PACIENTES NAIVE

❖ ANRS 091 (MONTANA)

Diseño y características basales

- Estudio piloto abierto promovido por el ANRS de Francia
- FTC+ddI+EFV una vez al día por la noche
- Pacientes naive (n=40)
 - CD4+ >100 céls/mm³
 - VIH-1 RNA plasmático >5000 c/ml
- Características basales
 - Mediana de VIH RNA: 4.77 log₁₀
 - Mediana de CD4+: 373 céls/mm³
 - Media de edad: 33 años
 - Hombres: 88%

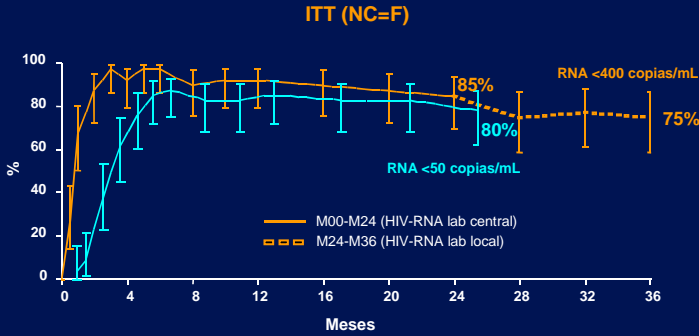
Molina JM, et al. 8th ECCATH, Athens, Greece, 2001. Poster #221.

ANRS 091 (MONTANA) Discontinuación del estudio tras 36 meses

	FTC + ddI + EFV (n=40)
<u>Pacientes que interrumpen en estudio</u>	<u>7 (17.5%)</u>
Acontecimiento adverso	3
Pérdidas de seguimiento	1
Muerte accidental	1
Decisión del paciente	1
Fallo virológico	1

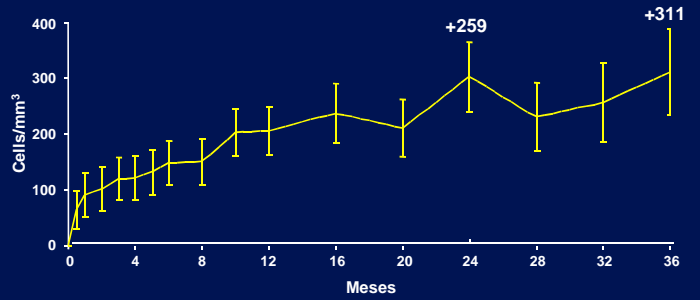
Molina JM, et al. 2nd IAS, Paris, 2003, Poster # 594.

ANRS 091 (MONTANA): Seguimiento a 36 meses VIH-1 ARN plasma <400 y <50 Copias/mL



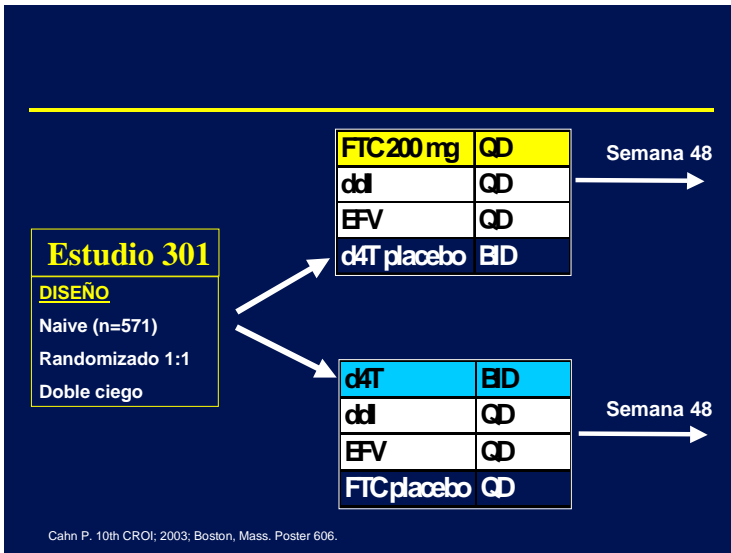
Molina JM, et al. 2nd IAS, Paris, 2003, Poster # 594.

Estudio MONTANA Respuesta de linfocitos CD4+



Molina JM, et al. 2nd IAS, Paris, 2003, Poster # 594.

❖ ESTUDIO 301

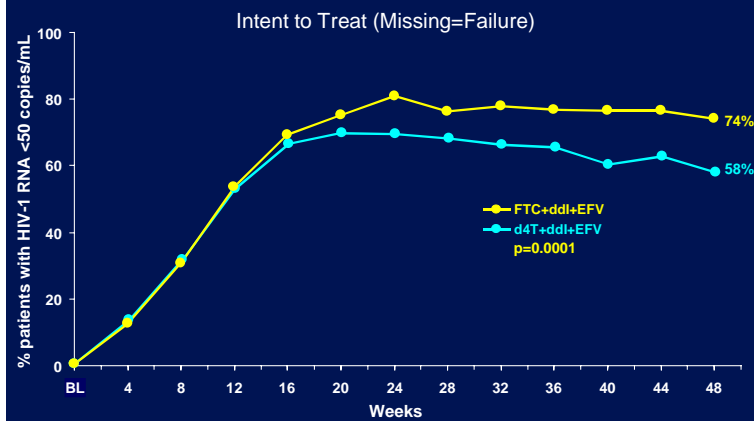


Estudio 301 Características basales

	FTC+ddl+EFV (n=286)	d4T+ddl+EFV (n=285)
Media de edad (años)	36	36
Hombres	84%	86%
Caucásicos	48%	56%
Media de VIH-1 RNA (log ₁₀)	4.8	4.8
Media de CD4 (célis/mm ³)	312	324
VIH-1 RNA >100,000 (%)	41	40

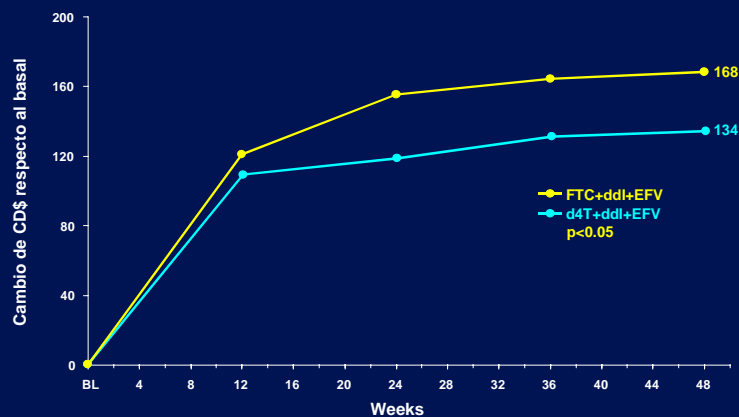
Cahn P et al, 10th CROI, Boston, 2003, #606

Estudio 301 % Pacientes <50 Copias/mL



Cahn P. 10th CROI; 2003; Boston, Mass. Poster 606.

Estudio 301 Cambio de linfocitos CD4+



Data on file. Gilead Sciences, Inc. June 2003.

Estudio 301
Acontecimientos adversos*
Semana 48 (todos los grados, independientemente de relación)

Acontecimientos adversos	FTC + ddl + EFV (n=286)	D4T+ddl+EFV (n=285)
Dolor abdominal	14%	17%
Cefalea	22%	25%
Astenia	12%	17%
Diarrea**	23%	32%
Nauseas**	13%	23%
Dispepsia	8%	12%
Vómitos	9%	12%
Mareos	25%	26%
Insomnio	16%	21%
Sueños anormales**	11%	19%
Neuropatía/Neuritis periférica**	4%	13%
Parestesia**	6%	12%
Depresión	9%	13%

p<0.05* *

* Informados en $\geq 3\%$ de los pacientes con FTC en los estudios 301 o 303
 Solo se analizaron para significación estadística los eventos que ocurrieron $\geq 10\%$ en cualquier brazo.

Estudio 301
Acontecimientos adversos*
Semana 48 (todos los grados, independientemente de relación)

Acontecimiento adverso	FTC + ddl + EFV (n=286)	D4T+ddl+EFV (n=285)
Rash	30%	33%
Rinitis	12%	10%
Tos**	14%	8%
Mialgia	6%	3%
Artralgia	5%	6%

p<0.05* *

* Informados en $\geq 3\%$ de los pacientes con FTC en los estudios 301 o 303
 Solo se analizaron para significación estadística los eventos que ocurrieron $\geq 10\%$ en cualquier brazo.

P: ¿Qué nos puedes decir sobre el efecto adverso de la hiperpigmentación?

R: No aparece en estas listas, por ser muy infrecuente.

Estudio 301
Alteraciones de laboratorio grado 3 ó 4*
Semana 48

	FTC + ddl + EFV (n=286)	D4T+ddl+EFV (n=285)
% con alteración de laboratorio grado 3 ó 4	34%	38%
Creatinin Kinasa (>4.0 x ULN)	12%	11%
AST (>5.0 x ULN)	6%	9%
ALT (>5.0 x ULN)	5%	6%
Bilirrubina (>2.5 x ULN)	<1%	<1%

* Informados en $\geq 3\%$ de los pacientes con FTC en los estudios 301 o 303
 Solo se analizaron para significación estadística los eventos que ocurrieron $\geq 10\%$ en cualquier brazo.

Estudio 301
Alteraciones de laboratorio grado 3 ó 4*
Semana 48

	FTC + ddl + EFV (n=286)	D4T+ddl+EFV (n=285)
% con alteración de laboratorio grado 3 ó 4	34%	38%
Creatinin Kinasa (>4.0 x ULN)	12%	11%
AST (>5.0 x ULN)	6%	9%
ALT (>5.0 x ULN)	5%	6%
Bilirrubina (>2.5 x ULN)	<1%	<1%

* Informados en $\geq 3\%$ de los pacientes con FTC en los estudios 301 o 303
 Solo se analizaron para significación estadística los eventos que ocurrieron $\geq 10\%$ en cualquier brazo.

Motivos de abandono del tratamiento: más significativo en el brazo de d4T.

Análisis intermedio del DSMB

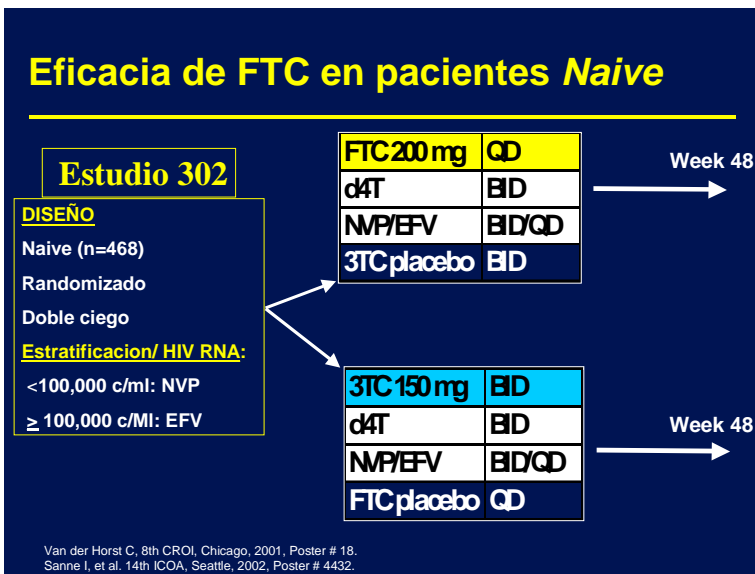
- Análisis intermedio:
 - Después de que el último paciente reclutado cumplió 24 semanas de tratamiento
 - Duración media de seguimiento: 42 semanas
 - Datos de eficacia y seguridad
 - Resultados presentados en el 42nd ICAAC, Septiembre 2002

- Recomendación del Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad (DSMB, en sus siglas en inglés):

- Interrupción de la fase doble ciego del estudio
- Interrupción del tratamiento con d4T y a los pacientes se les ofreció pasarse a la rama de FTC

➤ El DSMB recomendó la interrupción del estudio (por el brazo de d4T).

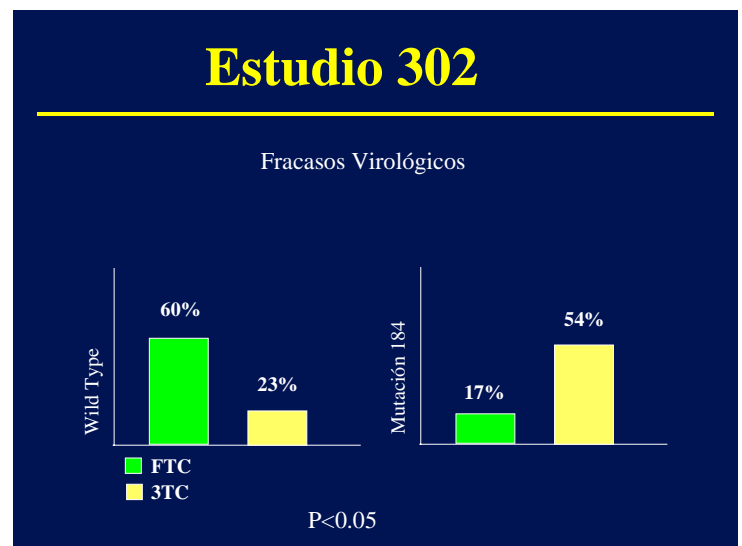
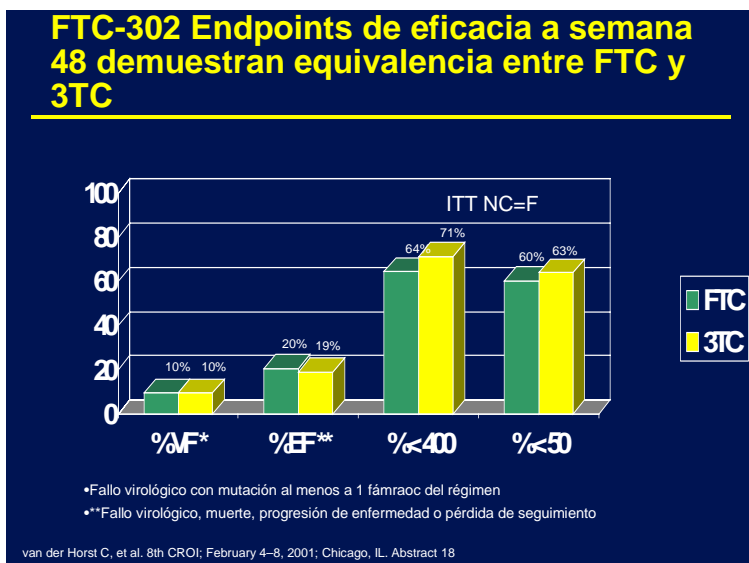
❖ ESTUDIO 302



Numero de Sujetos Evaluados

Stratum	FTC	3TC	Total
Nevirapina	194	191	385 (82%)
Efavirenz	40	43	83 (17%)
Total	234	234	468

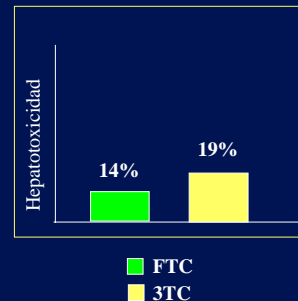
Bartlett J, et al. 8th CROI, Chicago, 2001, Poster #19.



FTC-302: Incidencia de mutaciones genotípicas en fallos virológicos confirmados con resistencia

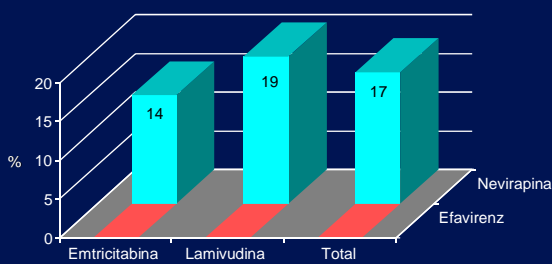
Estudio	Fallo virológico confirmado con resistencia		Diferencia entre grupos (FTC-3TC)	
	FTC	3TC	Diferencia	95% CI ^b
FTC-302	n/N (%)			
Por lo menos 1 mutación	20/234 (8.5)	20/234 (8.5)		
K103N	9/20 (45)	11/20 (55)	-10%	(-41, 21)
M184V	7/20 (35)	11/20 (55)	-20%	(-50, 10)
G190A	6/20 (30)	5/20 (25)	5%	(-23, 33)
Y181C	4/20 (20)	6/20 (30)	-10%	(-37, 17)
K101E/N/Q	2/20 (10)	2/20 (10)	0	(-19, 19)
Y188C	1/20 (5)	1/20 (5)	0	(-14, 14)
V106M	1/20 (5)	3/20 (15)	-10%	(-28, 8)
V108I	1/20 (5)	1/20 (5)	0	(-14, 14)
E138A	1/20 (5)	0/20 (0)	5%	(-5, 15)
TAM	1/20 (5)	1/20 (5)	0	(-14, 14)

Estudio 302



Mayor incidencia de Hepatotoxicidad (17%) de la esperada. Recomendación: suspender el reclutamiento.

Estudio 302: Hepatotoxicidad G3/4



P=0.27 FTC vs 3TC en el grupo de NVP

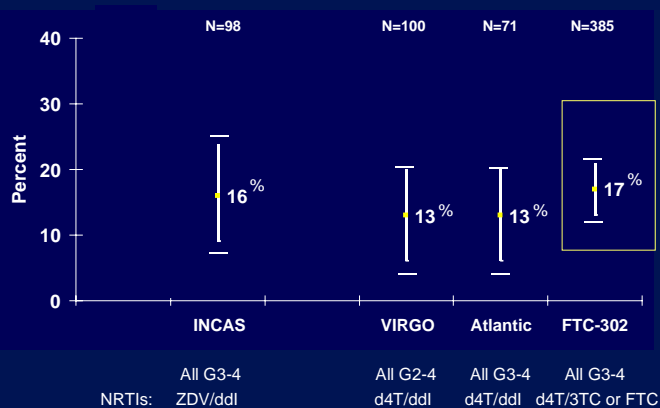
Bartlett J, et al. 8th CROI, Chicago, 2001, Poster # 19.

Subject Characteristics by Presence of Hepatotoxicity ⁽¹⁾

Characteristic	Yes (n=64)	No (n=321)	p-value
Median Age	31	31	NS
% Black	84	87	NS
% Female	72	57	<0.03
Median BMI	0.25	0.24	NS
Median CD4+ (Min - Max)	375 (153-1028)	363 (106-1419)	NS
HIV-1 RNA	4.3	4.5	NS
% with > grade 1 hepatic abnormalities at baseline	23	21	NS

(1) Nevirapine stratum only

Incidencia de hepatotoxicidad IC95% en Otros EC de NVP



- No hubo diferencias de eficacia. Se interrumpió por alta dosis de toxicidad hepática. Los fracasos según el fármaco dependía de si era una cepa salvaje o mutada a nivel basal.

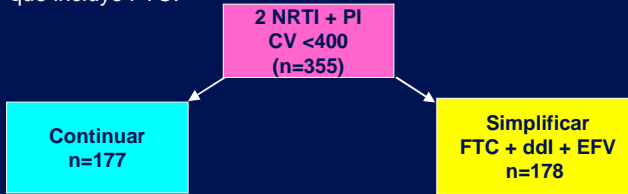
Asociación con la hepatotoxicidad: el único factor relacionado fue el sexo femenino (las mujeres tienden a tener más esteatosis).

ESTUDIOS DE SIMPLIFICACIÓN

Estudio ANRS 099 (Alize)

DISEÑO

- Randomizado, abierto, multicéntrico
- Simplificación de un régimen basado en IP a un régimen QD que incluye FTC.



Molina JM. 10th CROI; 2003; Boston, Mass. Poster 551.

ANRS 099 (Alize) Características basales

	FTC+ddl+EFV (n=178)	2 NRTIs + IP (n=177)
Media de edad (años)	41	41
Hombres	85%	86%
Caucásicos	66%	60%
Negros	21%	21%
Hipanos	13%	13%
Uso de NRTI previo al HAART	47%	45%
Media de CD4 (cél/mm ³)	519	547

Mediana de duración de uso de IP en el momento basal: 35 meses

Van Der Horst C. 8th CROI, Chicago, 2001; Sanne I. 14th ICOA, Barcelona, 2002, poster # 4432; Data on File

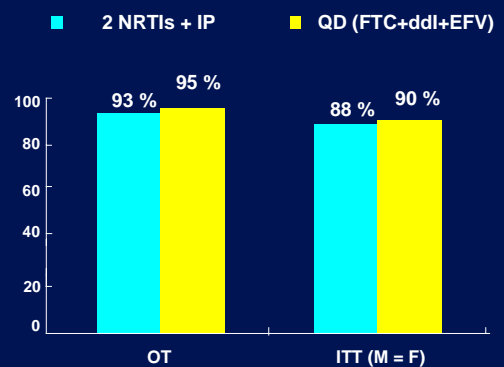
ANRS 099 (Alize) Situación de pacientes en la semana 48

	FTC + ddl + EFV (n=178)	2 NRTIs + IP (n=177)
Continúan en estudio	155 (87%)	151 (85%)
Abandonan el estudio	23 (13%)	26 (15%)
Acontecimientos adversos	12 (7%)	18 (10%)
Fallo virológico*	5 (3%)	1 (<1%)
Otras causas	6 (3%)	6 (3%)
Muerte	0	1 (<1%)

*p>0.05 (no estadísticamente significativo)

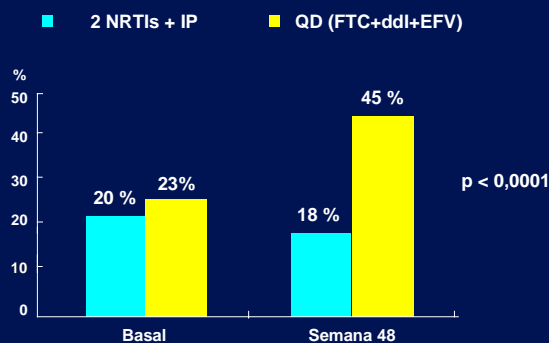
Molina JM, et al. 10th CROI, Boston 2003, Poster #551

ANRS 099 (Alize) Proporción de pacientes con VIH ARN plasmático < 400 Copias/ml. Semana 48



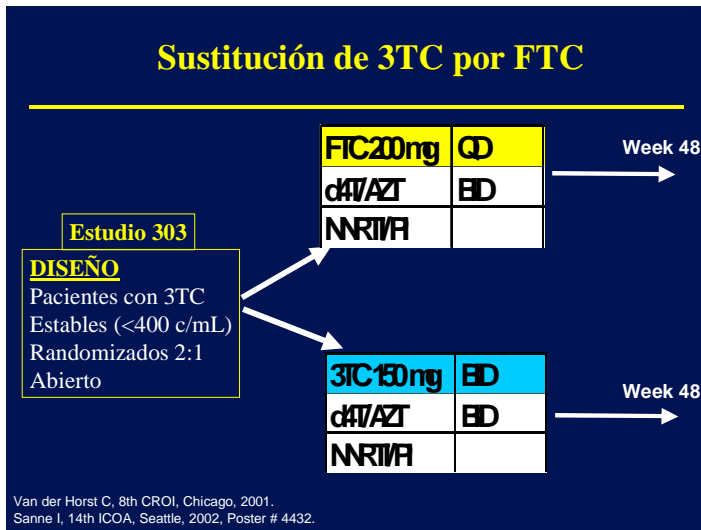
Molina JM, et al. 2nd IAS Conf HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003

ANRS 099 (Alize) Proporción de pacientes con HDL-C ≥ 1.5 mmol/L



Molina JM, et al. 2nd IAS Conf HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 2003

SUSTITUCIÓN DE 3TC POR FTC



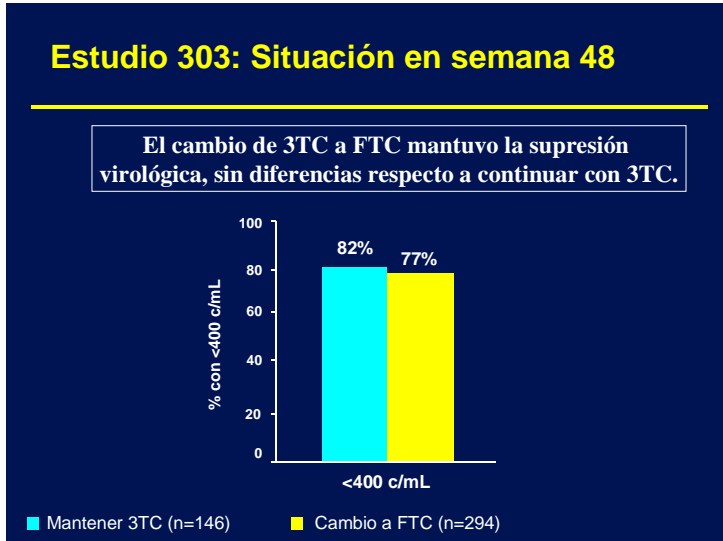
Estudio 303 Características basales

	FTC+AZT/d4T +NNRTI/IP (n=294)	3TC+AZT/d4T +NNRTI/IP (n=146)
Media de edad (años)	42	43
Hombres	85%	87%
Caucásicos	66%	60%
Negros	21%	21%
Hispanos	13%	13%
Media de VIH-1 RNA (log ₁₀)	1.7	1.7
Media de CD4 (cél/mm ³)	524	533

Van Der Horst C, 8th CROI, Chicago, 2001; Sanne I, 14th ICOA, Barcelona, 2002, poster # 4432; Data on File

P: La proporción de mujeres en todos los estudios es muy pequeña.

R: Sí, en general en todos los estudios.



Estudio 303 Resultados. Semana 48

	FTC+AZT/d4T +NNRTI/PI (n=294)	3TC+AZT/d4T +NNRTI/PI (n=146)
Respondedor (<400 c/mL)	77%	82%
Fallo virológico (>400 c/mL)	7%	8%
Rebote	5%	5%
Supresión nunca alcanzada (S 48)	2%	3%
<u>Discontinuaciones del estudio</u>	15%	10%
Acontecimiento Adverso	4%	0
Otros	12%	10%
Muerte	0	<1%

Abandonos por acontecimientos adversos (AA)

- 13 pacientes abandonaron por AA en el brazo de FTC (4%)
 - 7 considerados no relacionados o remotamente relacionados
 - 6 considerados posiblemente o probablemente relacionados
 - anemia (AZT y TMP-SMX)
 - diarrea/dolor de estómago
 - neuropatía periférica (presente en el momento basal)
 - dolor de estómago
 - náuseas/vómitos
 - insomnio/agresividad (EFV/d4T)
 - Todos los AA que llevaron a abandono fueron de intensidad moderada o leve

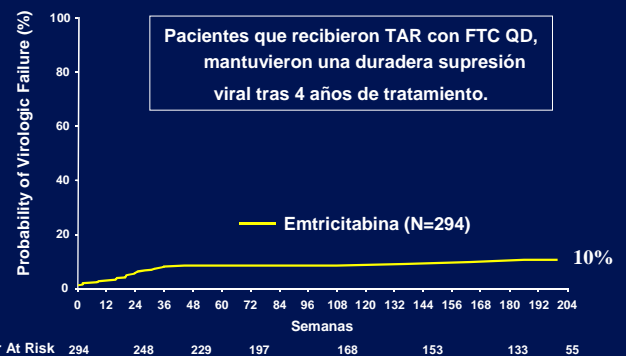
Estudio abierto con menor eficacia en FTC pero sin diferencia significativa.

Eficacia de FTC a largo plazo: Estudio 350



Wakeford C. et al. 10th CROI, Boston, 2003, Poster #550.

Estudio 350 Probabilidad de fallo virológico



Wakeford C. et al. 10th CROI, Boston, 2003, Poster #550.

■ DOSIFICACIÓN RENAL

Ajuste de dosis y de intervalos de dosis de NRTIs en pacientes con alteración renal

Fco.	Alteración renal
CBV	No recomendado su uso
TZV	No recomendado su uso
AZT	Ajustar según guías
3TC	Ajustar según guías
FTC	Ajustar según guías
TDF	Ajustar según guías
d4T	Ajustar según guías
ddI EC	Ajustar según guías
ABC	No requiere ajuste

Ajuste necesario del intervalo (no de la dosis).

Emtricitabina: Ajuste del intervalo de dosis

	Aclaramiento de creatinina (mL/min)			
	≥50 mL/min	30–49 mL/min	15–29 mL/min	< 15 mL/min (incluyendo pacientes en hemodiálisis)*
Dosis e intervalo recomendado	200 mg cada 24 horas	200 mg cada 48 horas	200 mg cada 72 horas	200 mg cada 96 horas

*Pacientes en hemodiálisis: si se administra en el día de diálisis, dosificar después de diálisis.

P: ¿Qué nos puede decir sobre la eliminación renal?

R: No se trata de un nucleótido, y su estructura química es muy parecida a la del 3TC.

P: ¿Y respecto a la coformulación con TFV?

R: Haremos un seguimiento, pero no esperamos mayores complicaciones.

■ EMBARAZO

Categoría de embarazo (FDA)

Categoría B: TDF, FTC, ddI
- NFV, RTV, SQV, T-20

Categoría C: CBV, TRZ, 3TC, AZT, d4T, ABC, ddC
- DLV, NVP, EFV, APV, IDV, IDV/r, fos-APV/r

Categoría D: Hydroxiurea

Categoría de embarazo (FDA) - Definiciones

A: Estudios controlados llevados a cabo con mujeres durante el primer trimestre mostraron que no existe ningún riesgo

B: Los estudios en animales no indican un riesgo O los estudios en humanos muestran ningún riesgo para el feto (aunque los estudios en animales pueden mostrar efectos adversos)

C: Los estudios en animales muestran efectos adversos (teratogénicos o embriocidales); ningún estudio controlado con mujeres embarazadas; evaluar los beneficios *versus* riesgos

D: Evidencia positiva de riesgo en humanos; puede que los beneficios superen los riesgos para las enfermedades graves cuando no existen otras alternativas disponibles

X: Riesgo mostrado; riesgos superan los beneficios

■ PEDIATRÍA

Aprobación de la EMEA en adultos y niños

Estudio FTC-203

- Estudio fase I/II en pacientes naïve o en tratamiento estable con 3TC
- Pacientes pediátricos entre 3 meses y 17 años
- N=82 (51 ART naïve; 31 3TC-estable)
- FTC+d4T+LPV/r
 - FTC dosis: 6 mg/kg QD
 - d4T dosis: 1 mg/kg BID (<30kg); 30 mg BID (30-60 kg); 40 mg BID (≥ 60 kg)
 - LPV/r dosis: 10/2,5 mg/kg BID (≥7-<15 kg); 12/3 mg/kg BID (≥15-≤40 kg); 400/100 BID (>40 kg)
- CV basal: 87,096 cp/mL (naïve); 50 cp/mL (exp)
- CD4+ basales (mediana): 724 cels/mm³ (naïve); 1072 cels/mm³ (exp)

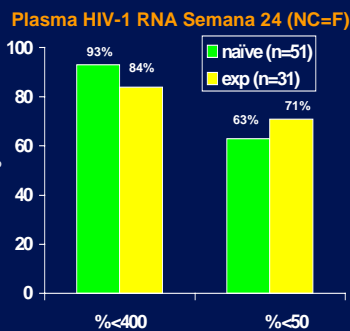
La dosis de 6mg/kg QD es equivalente a 200 mg en adultos.

P: Sabemos que para mejorar la adhesión de la población pediátrica, es muy importante que las formulaciones líquidas tenga un sabor agradable. ¿Cuál es el sabor de la formulación líquida de FTC?

R: Creo que es de naranja, pero lo puedo mirar y confirmar.

Estudio FTC-203. Resultados a 24 semanas

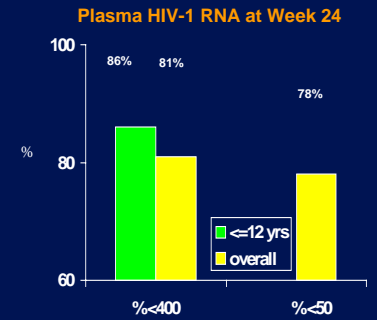
- SAE: 13/82 (15%)
- Alt de laboratorio G 3/4 : 5/82 (6%)
- CD4+ en semana 24:
ART-naive: 984 cels/mm³
Exp: 971 cels/mm³
- Los estudios de PK demuestran que la dosis de 6 mg/kg QD ofrecen resultados similares de AUC a 200 mg en adultos
- Estos resultados sugieren que FTC en terapia de combinación es bien tolerado y tiene una potente actividad.



Saez-Llorens X, et al. 10th CROI, Boston 2003, Poster 872, February 13, 1:30-3:30

Estudio PACTG-1021. Pediatría

- Fase I/II (3-21 años) mínimamente tratados o naïve
- 2 cohortes de edades (3-12 años; 13-21 años)
- N=37; [FTC+ddl+EFV] QD
- Dosis FTC: 6 mg/kg QD
- CV basal (mediana): 47,775 cop/mL
- CD4+ basal (mediana): 310 cels/mm³
- **Resultados a 24 semanas:**
Discontinuaciones: 7/37 (19%)
Alt de lab G 3/4: 4/37 (11%)
↑CD4+ en sem 24 (n=33): 254 cel
- Estudios de PK en semana 2 demostraron que las concentraciones de FTC y ddl alcanzaban concentraciones adecuadas



McKinney R, et al. Statistical report of the Third Interim Analysis
McKinney R. CROI 2003

HEPATITIS B

Actividad Microbiológica de FTC

- Mayor potencia in vitro que 3TC frente a –HIV-1¹:
 - FTC IC₅₀ = 0.01 μM (PBMCs)
 - 3TC IC₅₀ = 0.07 μM (PBMCs) – VHB²
 - FTC IC₅₀ = 0.026 μM (HepG2 2.2.15 cells)
 - 3TC IC₅₀ = 0.067 μM (HepG2 2.2.15 cells)

¹ Schinazi RF et al. AAC 1992; 36(11):2423-2431

² Data on file, Gilead Sciences.

FTC en las personas sin VIH con infección por hepatitis B crónica

- Estudio de Fase II FTCTB-102: n=98 personas*
 - Supresión significativa y durable del ADN VHB
 - Cambio mediano del ADN VHB en comparación con datos iniciales: -2,41, -3,12, y -2,92 log₁₀ copias/ml para grupos con 25, 100, y 200mg una vez diaria a la semana 48
(Digene Hybrid Capture[•] II)

- Perfil de seguridad
 - Discontinuación debida a efecto adverso en 3/98 personas
 - Eventos adversos graves en 4/98 personas
 - Efectos adversos de grado 3/4: 6% con 200mg una vez diaria

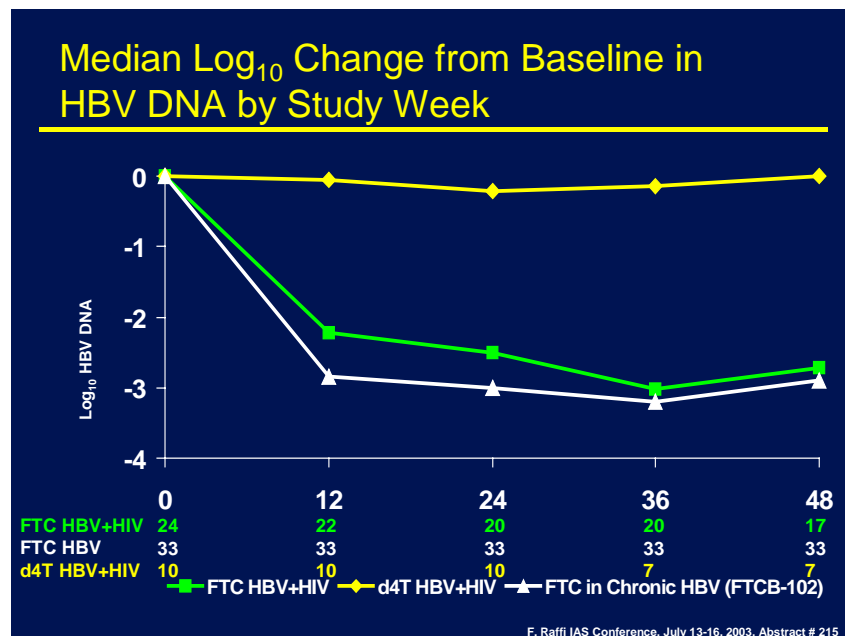
*Gish R, Leung N, et al. 53rd AASLD, 2002 Abstract #838
 Sykes A. CROI 2002

F. Raffi IAS Conference, July 13-16, 2003, Abstract # 215

FTC en las personas coinfectadas con VIH-VHB

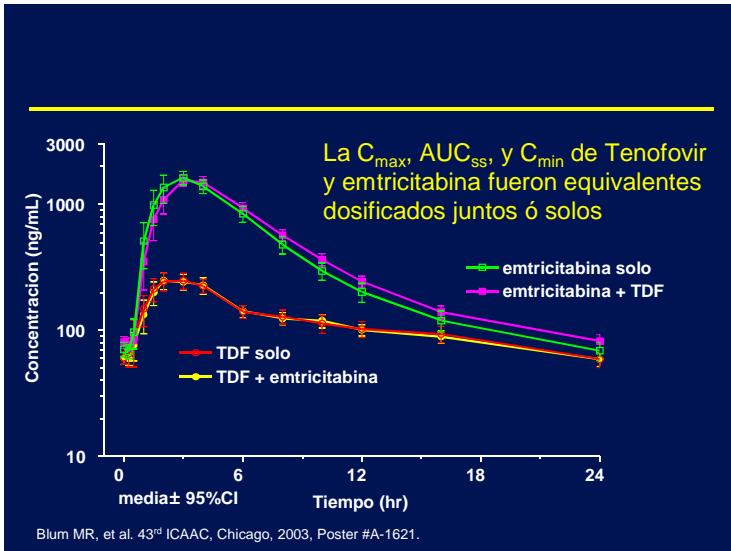
- Los 3 estudios de Fase III con personas con VIH naive a los tratamientos evaluaron los siguientes regímenes:
 - FTC vs. d4T (1:1) con ddI + EFV (n=571) [FTC-301]
 - FTC vs. 3TC (1:1) con d4T + EFV o NVP (n=468) [FTC-302]
 - FTC + d4T con emivirina (un ITINN en desarrollo) o abacavir (n=564) [MKC-401]
- Para comparar, la actividad anti-VHB en las personas sin VIH con infección por VHB crónica se evaluó en el estudio FTCB-102 para el grupo que recibió FTC 200mg una vez diaria (n=33)

F. Raffi IAS Conference, July 13-16, 2003, Abstract # 215



ESTUDIO 114
ESTUDIO DE PK DE TENOFOVIR Y EMTRICITABINA (n=17)

Estudio sobre la coformulación TDF + FTC.



**El futuro:
TDF/FTC en una sola tableta**

Estudios de bioequivalencia y estabilidad en marcha

Estudio 934 en marcha
TDF/FTC/EFV vs COM/EFV

P: ¿Cuál podría ser el precio de la coformulación?

R: No tengo ninguna idea de qué podrá ser.

P: Si se lo pedimos, es porque un precio más caro de la suma que de los dos por separado podría perjudicar su prescripción.

R: Sí, soy consciente de la experiencia negativa en otros casos, como el de COMBIVIR. Estamos haciendo estudios de combinación de ambos fármacos. Ni siquiera tenemos la pastilla producida. El calendario se puede alargar hasta el 2005 y el 2006.

P: ¿Los ensayos se llevarán a cabo en algunos centros españoles?

R: Sant Pau, Vall d'Hebron, Virgen de la Victoria, La Paz y Hospital de Donostia. Están en periodo de reclutamiento y es de carácter competitivo.

Comentario FEAT: Aquí queremos resaltar la importancia de reflejar los datos en las personas coinfectadas.