

# **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)  
JC Pueyo (Hueca)  
Kike Rodríguez (Zaragoza)  
Marion Zibelli (Barcelona)  
Udiarraga García (Bilbao)  
William Mejías (Barcelona)  
Xavi Franquet (Barcelona)  
Mauro Guarinieri (Roma, Italia)  
Joan Tallada (Barcelona)

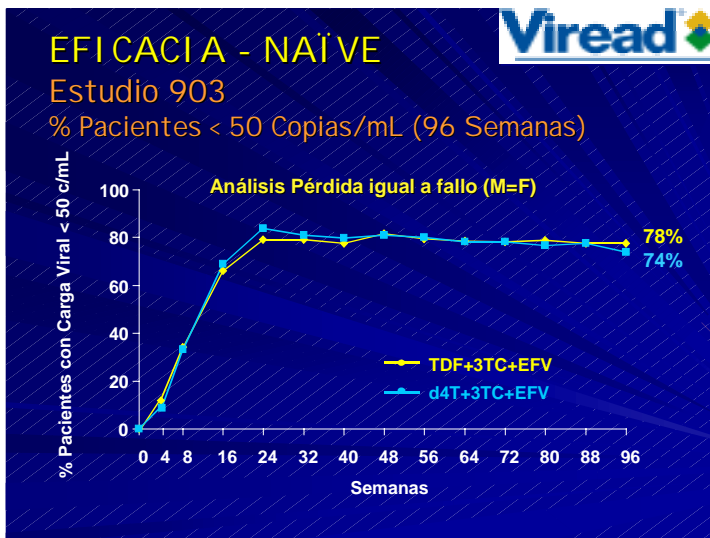
*Informe final elaborado por Marion Zibelli*

**VIREAD<sup>®</sup>**  
**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO**

ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
■ EFICACIA	3-6
■ PERFIL DE RESISTENCIAS	7-10
■ PERFIL DE SEGURIDAD	11-17
■ FARMACOCINÉTICA	18-20
■ ACTIVIDAD HEPATITIS B	21-23
■ MICROBICIDA VAGINAL	24
■ PROGRAMA DE ACCESO A VIREAD <sup>®</sup>	24-25

## EFICACIA



**EFICACIA - NAÏVE**

Regimen	% of patients <50 copies/mL (Week 48, ITT)	Study
d4T/3TC/IDV	49%	Start I
AZT/3TC/ABC	56%	CNA3003
AZT/3TC/EFV	65%	DPC006
AZT/3TC/EFV	69%	CNA 30024
ABC/3TC/EFV	70%	CNA 30024
FTC/ddI/EFV	74%	FTC 301
d4T/3TC/LPV/r	79%	M98-863
TDF/3TC/EFV	82%	GS 903

Estudio 903: comparar tenofovir y d4T.

Comparación con otros estudios: metaanálisis de Barlett.

ITT: Análisis en intención de tratamiento.

## Terapias de 3 NRTIs

**ABC + 3TC + ZDV twice-daily (ACTG 50951) N=1147 Week 16 Analysis**

- Higher virologic failure rate for triple NRTI compared to EFV-based regimen

**ABC + 3TC + TDF once-daily (ESS 300092) N=345 Week 8 Analysis**

- Significantly higher virologic failure rate with triple NRTI versus EFV-based regimen. (M184V: 100%, M184V + K65R: 64%).

**ddI EC + 3TC + TDF once-daily (Jemsek et al3) N=24 Week 12 Analysis**

- High virologic failure rate at week 12

**ABC + ddI + d4T twice-daily (Gerstoft et al4) N=180 Week 48 Analysis**

- Higher failure rate in triple NRTI arm than dual PI based-regimens

1. Gulick RM. 2nd IAS; 2003; Paris, France. Abstract 41. (21% versus 11% failure rate)

2. Gallant JE. 43rd ICAAC; 2003; Chicago, Ill. Abstract 1722a. (49% failure rate)

3. Jemsek J et al. Oral communication. (91% failure rate)

4. Gerstoft J et al. *AIDS 2003*. 17:2045-2052. (57% versus 31% detectable at week 48)

**Pregunta:** ¿Qué pasa con las combinaciones de tres análogos? En los datos que incluyen a TDF: altas tasas de fracaso virológico en comparación con no análogo (ACTG 5095, el ESS 30009, Jemsek, etc.) ¿Cuál es la influencia de abacavir una vez al día?

**Respuesta:** Se están analizando las razones de estos fracasos: 1) se está atacando la misma diana, lo que puede hacer perder eficacia ; 2) posibles interacciones. Siempre

se ha pensado que las interacciones eran plasmáticas, pero los nucleósidos/ótidos son profármacos, cuyo primer principio activo es intracelular. Hasta ahora se ha medido la concentración intracelular por cada fármaco pero no de combinaciones de fármacos. Hemos investigado la interacción plasmática de TDF y ddI, y no hay nada, pero estamos mirando la concentración intracelular. Otro elemento a tener en cuenta es que la definición de fracaso es diferente en cada estudio. Por ejemplo en el 5095 era una definición clásica, y en otros caso era mucho más estricto.

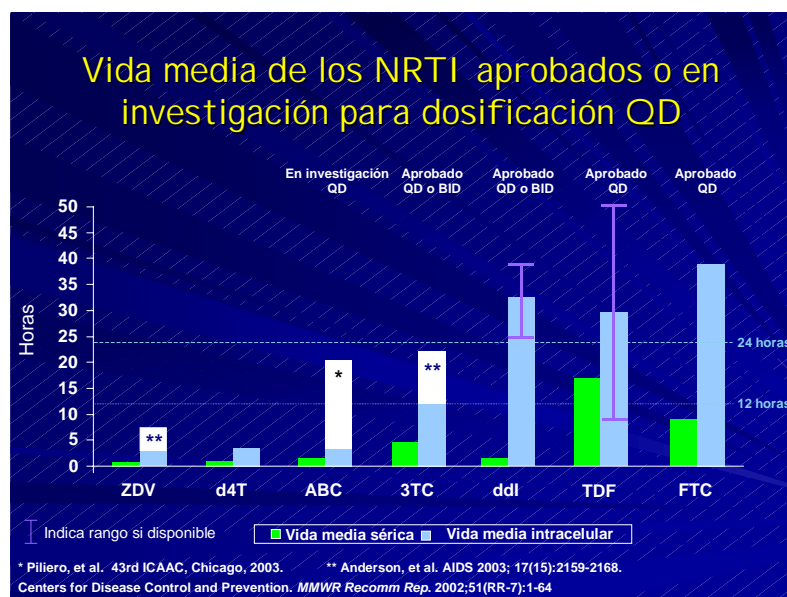
## Terapias de 3 NRTIs

### ■ Momento del análisis y definición de fracaso

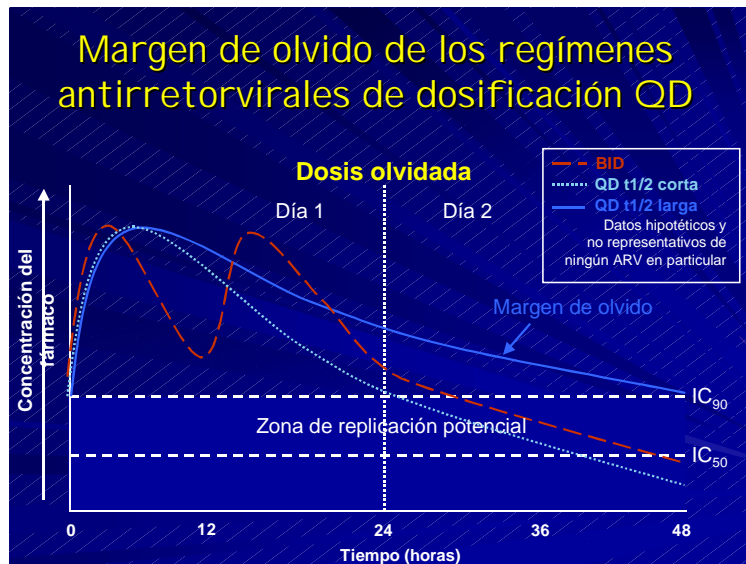
- ACTG 5095: 16 w - CV >200 cop/ml por encima de los 4 meses
- ESS 30009: 8 w - CV < 2 log a la sem 8
- Jemsek: 12 w - CV < 2 log a la sem 12
- Gerstoff: 48 w - CV > 20 cop/ml a sem 48

### ■ Farmacocinética de los NRTIs

También hay que tener en cuenta la farmacocinética de los medicamentos, por ejemplo la vida media para la dosificación de la dosis de una vez diaria.



Comparación de las vidas intracelulares de ZDV, d4T, ABC, 3TC, ddI, TDF y FTC, por este orden de menor a mayor. Esto tiene relación con la adhesión al tratamiento: se requiere un mínimo del 95% para conseguir una buena supresión. La dosis de olvido es menos permisiva en el caso de una vez al día que de dos veces al día.



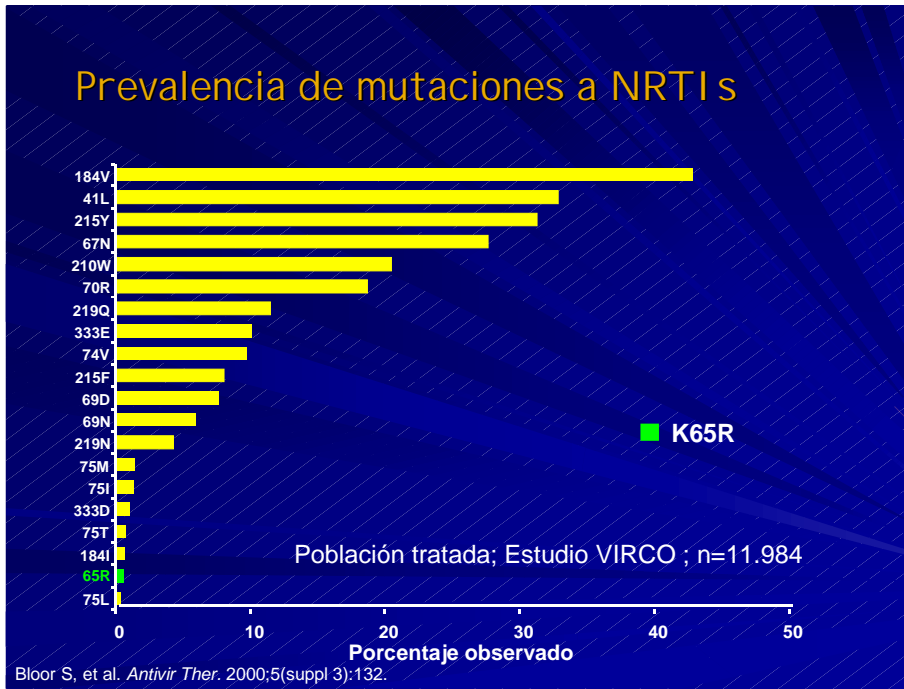
Comparación del margen de olvido entre diferentes fármacos según la vida media de los fármacos. El hecho de que EFV da mayor resultados puede tener que ver su mayor margen de olvido.

**P:** ¿No tiene más relación quizá con la toxicidad?

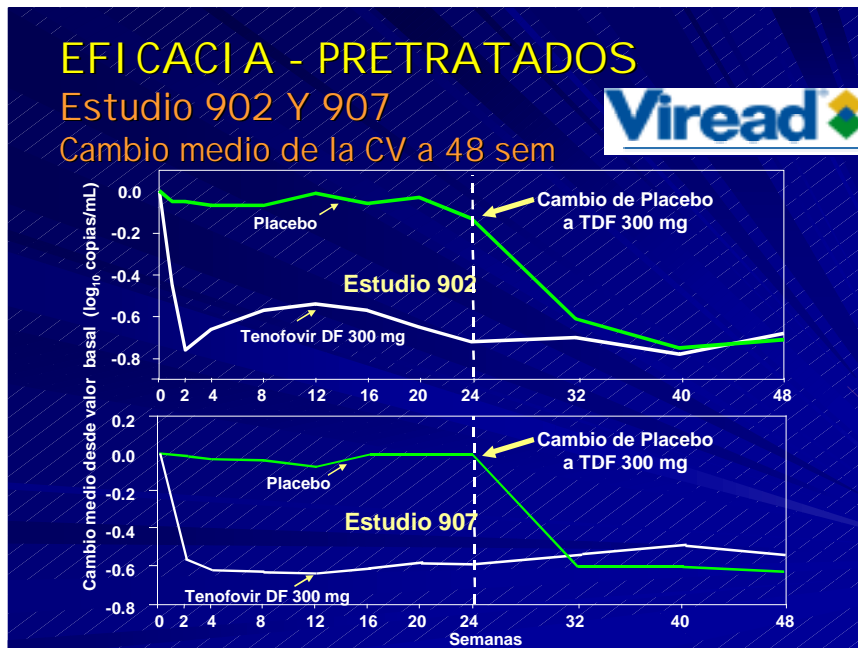
**R:** Lo importante es la farmacocinética, y aquí lo difícil es establecer la relación entre la concentración plasmática y la concentración intracelular.

**P:** En el caso de d4T, se han reducido las dosis para bajar la toxicidad mitocondrial (Brinkman)

**R:** Sí, pero se trata de estudios con pocas personas. No siempre una mayor concentración conlleva una mayor toxicidad, a veces incluso al revés. Además la toxicidad mitocondrial es muy difícil de medir, hay que relacionarlo con la toxicidad nuclear y los niveles de lactato.



Otro tema son las resistencias primarias y la prevalencia de virus resistentes. Tal vez la población de los estudios ya tenían mutaciones como la 184.



Finalmente, el tema de los participantes pretratados, como los del 902 y los del 907.

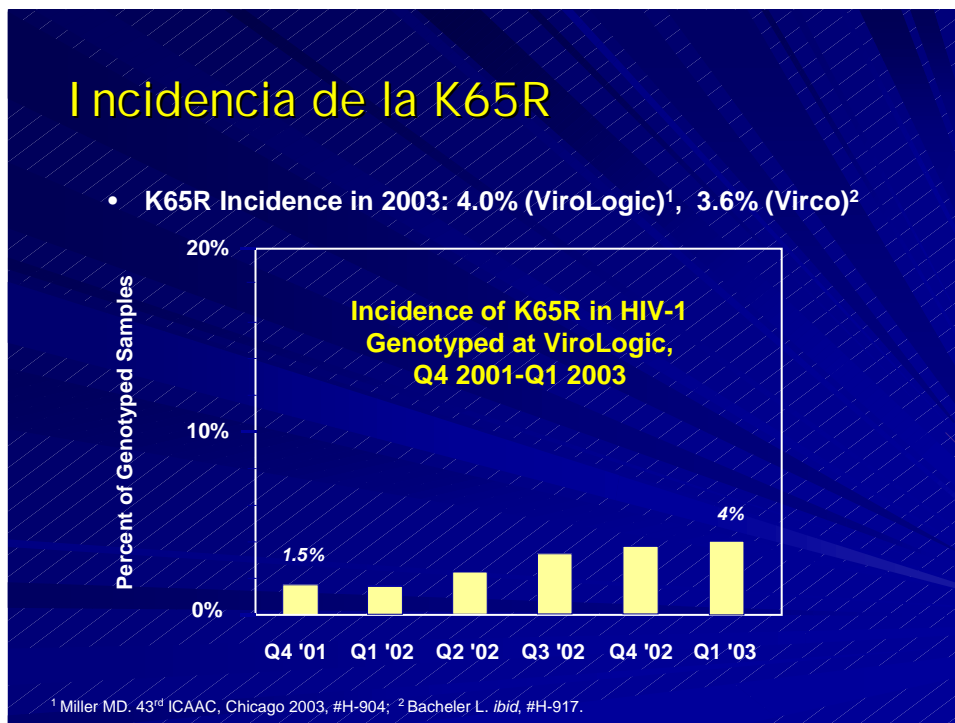
**P:** ¿Tiráis la toalla de la triterapia de nucleósidos?

**R:** Estamos viendo qué pasa con los transportadores de membranas, las concentraciones intracelulares, etc., pero mientras tanto la compañía cree que si ya hay otros regímenes no hay por qué arriesgarse. Hay que aclarar lo que pasa dentro de la célula, como piden las agencias regulatorias.

## ■ PERFIL DE RESISTENCIAS

### Mutación K65R

- K65R seleccionada *In vitro* por ddi, ddC, ABC y tenofovir
- K65R se asocia *in vitro* a
  - Hipersensibilidad al AZT
  - Sensibilidad completa al d4T
  - Sensibilidad variable a ABC, ddi, ddC y TDF



Incidencia de la K65R en genotipados con ViroLogic entre Q1 2001 y Q2 2003.

En el estudio 903 el desarrollo de resistencia a la semana 96 es o bien resistencia a EFV y la 184, o sea a 3TC. Sólo entonces aparece la K65R. No aparece ninguna TAM.

## Study 903 Phenotypic Susceptibility of NRTIs in Presence of K65R

Fold Change Phenosense Assay (ViroLogic cut-off)

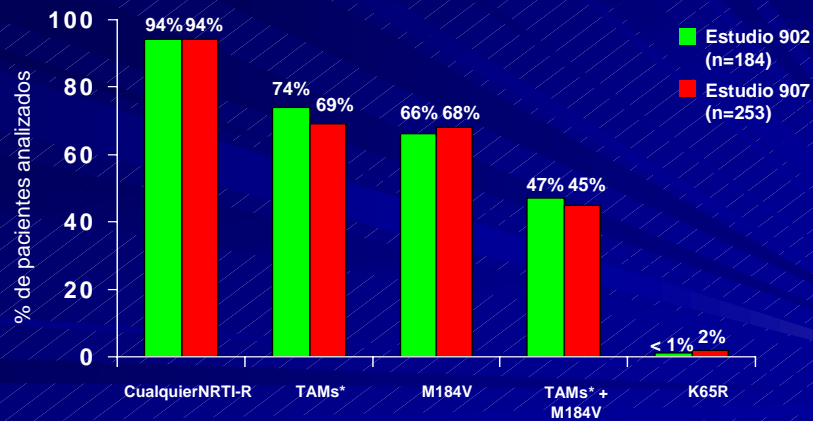
Patient	AZT (2.5)	d4T (1.7)	ddl (1.7)	ABC (4.5/6.5)	3TC (2.5)	TDF (1.4/4.0)
1(+M184V)	0.3	0.9	3.7	6.2	>>	1.2
2(+M184V)	0.5	1.0	3.0	7.0	>>	1.3
3(+M184V)	0.3	0.8	1.9	4.6	>>	1.1
4	0.2	0.6	0.7	1.2	11	1.0
5	0.4	1.1	1.6	1.5	8.7	1.4
6(+M184V)	0.9	0.8	1.2	1.3	>>	0.9
7	0.5	1.2	1.9	4.2	13.3	2.2
8	0.5	0.9	1.6	2.4	13	1.0

■ Fully Susceptible   
 ■ Intermediate Susceptibility   
 ■ Resistant

Miller MD, XII International HIV Drug Resistance Workshop, June 2003, Abstract 135

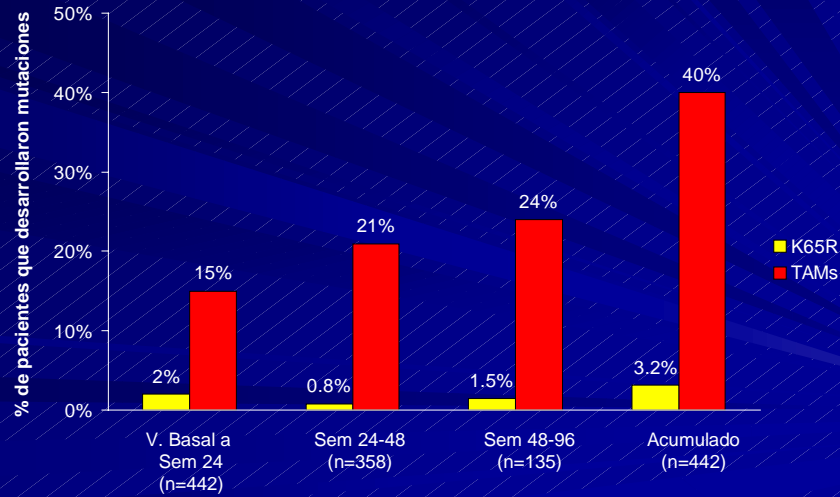
La susceptibilidad fenotípica de los ITIN en presencia de la K65R es variable según el fármaco.

## Estudios 902 y 907: Virología Mutaciones basales



\*Thymidine analog mutations: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, or K219Q/E/N

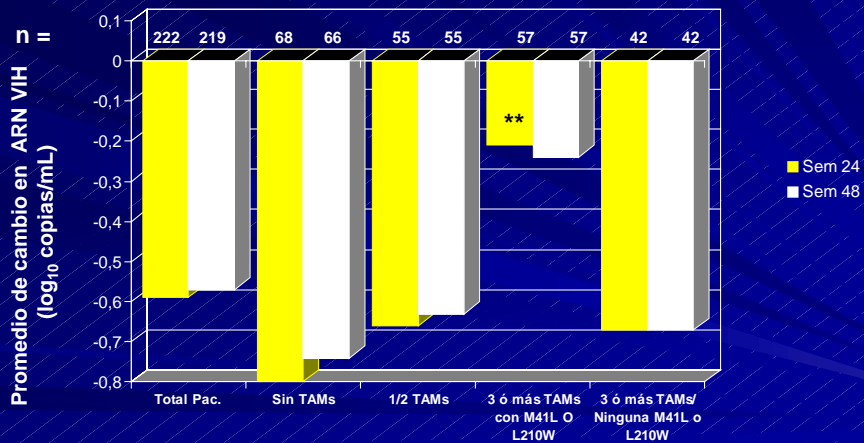
## Estudios 902 y 907 Pacientes que desarrollaron la K65R o Nuevas TAMs en 96 semanas



Miller M, 6th Intl Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Nov. 2002, Glasgow, UK, Abstract P205

Mutaciones basales en los estudios 902 y 907. Nuevas TAM a las 96 semanas.

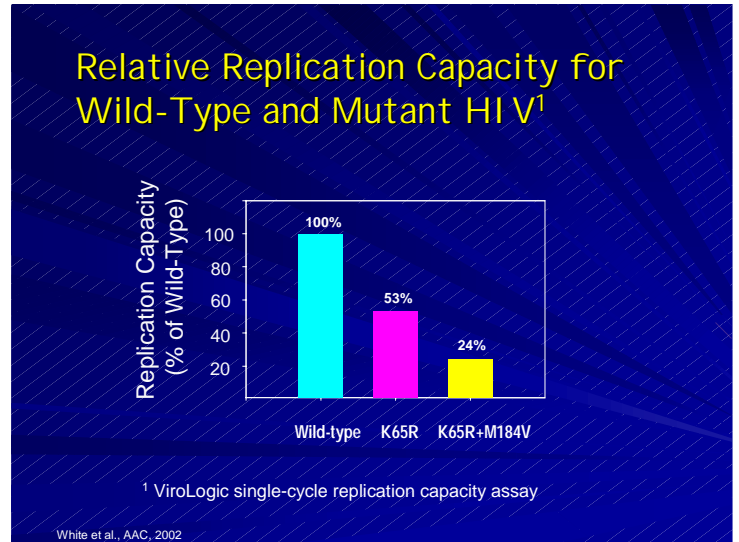
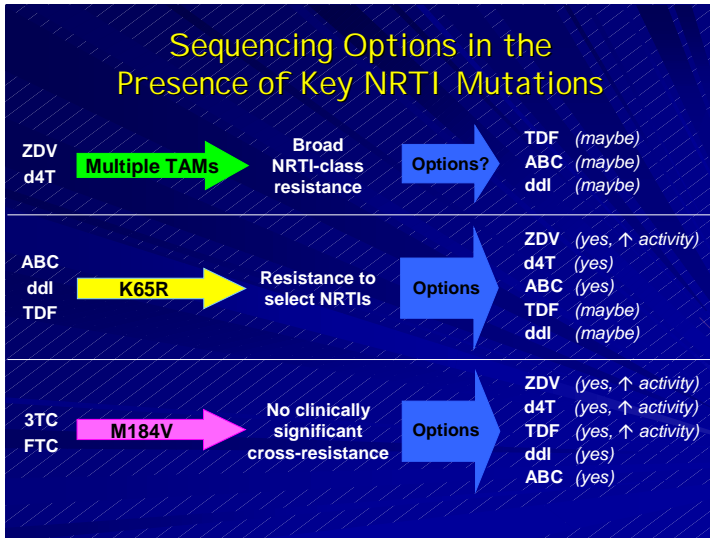
## Estudios 902 y 907 Duración de la respuesta (48 semanas)



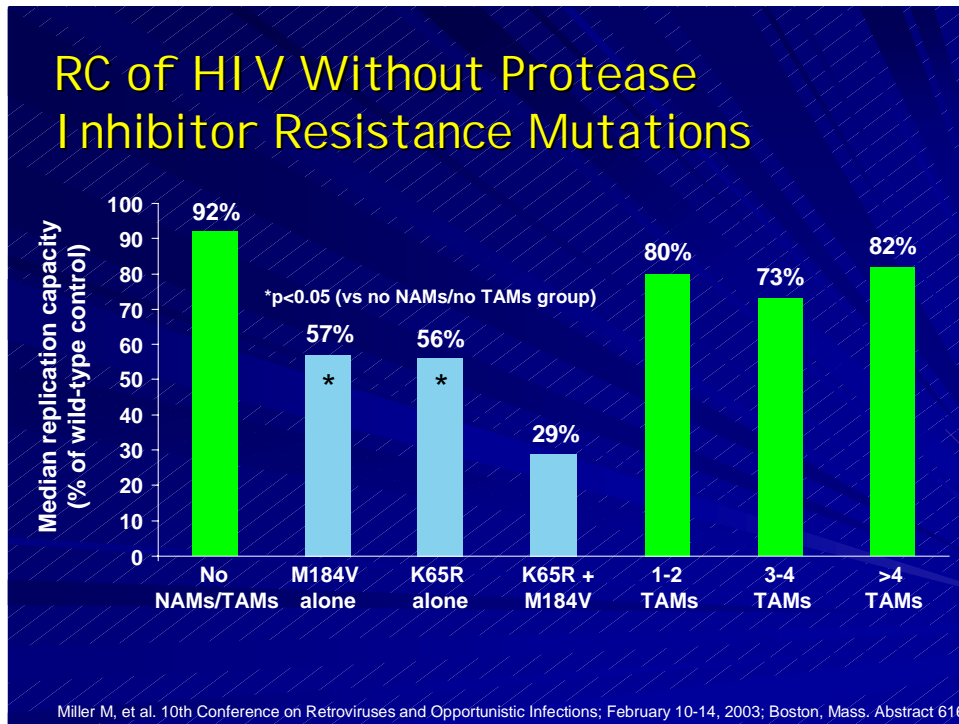
\*\* Amplio rango de respuesta ARN VIH con cuartil superior mostrando un decrecimiento 0.42 - 0.82 log<sub>10</sub> en ARN VIH

Miller M, et al. Presented at: XIV World AIDS Conference, July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract ThOr1390.

En conclusión: la respuesta a tenofovir no se ve afectada por la aparición de múltiples TAM, excepto la 41 y la 210.



Capacidad replicativa (*in vitro*) y *fitness viral* (*in vivo*).



La transcriptasa inversa tiene una altísima replicación defectiva: por ejemplo la K65R reduce la capacidad al 53%, y la K65R más la M184V hasta el 25%. Esto puede significar menor carga viral, menor destrucción del sistema inmunológico, etc. Pero esto hay que tomarlo con cuidado porque pueden suceder otras cosas, como la aparición de otras cepas más virulentas.

## PERFIL DE SEGURIDAD

### Estudio 903 Efectos Adversos Grado 3/4\* (Semana 96)

	TDF+3TC+EFV (n=299)	d4T+3TC+EFV (n=301)
<b>Pacientes (%) con E. Adversos</b>	70 (23%)	67 (22%)
Rash	7 ( 2%)	6 ( 2%)
Infección Bacteriana	7 ( 2%)	3 ( 1%)
Depresión	6 ( 2%)	4 ( 1%)
Fiebre	5 ( 2%)	1 (<1%)
Neumonía	4 ( 1%)	6 ( 2%)

\* ≥ 2% en cualquier grupo

Staszewski S. 10th CROI, Boston, MA, Feb 10-14, 2003, Abstract # 564b

### Estudio 903 Alteraciones de laboratorio grado 3/4\* Semana 96

	TDF+3TC+EFV (n=296)	d4T+3TC+EFV (n=296)
<b>Pacientes (%) con alteraciones</b>	102 (34%)	115 (39%)
Creatinina Kinasa (Ck)	33 (11%)	33 (11%)
Amilasa	24 ( 8%)	21 ( 7%)
Hematuria	19 ( 6%)	19 ( 6%)
AST	15 ( 5%)	19 ( 6%)
ALT	12 ( 4%)	15 ( 5%)
Neutropenia	10 ( 3%)	2 (<1%)
<b>Hipertrigliceridemia**</b>	<b>8 ( 2%)</b>	<b>32 (11%)</b>

\* ≥ 3% en cualquier grupo

Staszewski S. 10th CROI, Boston, MA, Feb 10-14, 2003, Abstract # 564b

### Estudios 902 y 907 Efectos adversos Grado 3/4 y Alteraciones de Laboratorio\*

	Placebo + TARV base (0-24 sem)	Tenofovir DF 300 mg + TARV base (0-24 sem)	Todos los Trat. Tenofovir DF + TARV base (media=95 sem)
Número de pacientes	210	443	687
<b>Efectos Adversos Grado 3/4</b>			
Diarrea	4 (2%)	4 (<1%)	19 (3%)
Depresión	2 (<1%)	3 (<1%)	18 (3%)
<b>Alteraciones de Laboratorio Grado 3/4</b>			
Creatinin kinasa	30 (14%)	36 (8%)	103 (15%)
Triglicéridos Elevados	28 (13%)	37 (8%)	89 (13%)
Elevación de Amilasa en Suero	14 (7%)	21 (5%)	62 (9%)
Elevación AST	6 (3%)	16 (4%)	54 (8%)
Elevación glucosa en orina	6 (3%)	12 (3%)	43 (6%)
Elevación de Glucosa en suero	8 (4%)	8 (2%)	32 (5%)
Elevación ALT	4 (2%)	10 (2%)	41 (6%)
Neutropenia	3 (1%)	6 (1%)	18 (3%)

\*≥2% de pacientes.

Cheng A, et al. Presented at: XIV World AIDS Conference; Barcelona, Spain. Abstract TuPo4460.

## Seguridad renal

### Estudios de desarrollo: 902 + 907

	Placebo	TDF (24 sem)	TDF (95 sem)
<b>N =</b>	210	443	687
<b>Creatinina sérica</b>			
1 (<0.5 del basal)	3 (1%)	6 (1%)	40 (6%)
2 (2.1 - 3)	0	0	1 (<1%)
3 (3.1 - 6)	0	0	0
4 (>6)	0	0	0
<b>Fosfato sérico</b>			
1 (2.0 - 2.2)	10 (5%)	27 (6%)	57 (8%)
2 (1.5 - 1.9)	5 (2%)	28 (6%)	67 (10%)
3 (1 - 1.4)	1 (<1%)	0	4 (<1%)
4 (<1)	0	1 (<1%)	1 (<1%)

Seguridad renal: 902 y 907.

## Seguridad renal

### Estudios de desarrollo: 903

	TDF (N=296)	d4T (N=296)
<b>Creatinina sérica</b>		
1 (>0.5 del basal)	3 (1%)	5 (2%)
2 (2.1 - 3)	2 (1%)	0
3 (3.1 - 6)	0	2 (1%)
4 (>6)	0	0
<b>Fósforo sérico</b>		
1 (2 - 2.2)	9 (3%)	7 (2%)
2 (1.5 - 1.9)	5 (2%)	4 (1%)
3 (1 - 1.4)	1 (<1%)	1 (<1%)
4 (<1)	0	0

El 903 no muestra ninguna diferencia estadísticamente significativa con d4T. Pero no hay que olvidar que se elimina por el riñón.

## Study 903 Parameters Through Week 96

Parameters through 96 weeks	TDF+3TC+EFV (n = 296)	d4T+3TC+EFV (n = 296)
Graded Serum Creatinine	12 ( 4%)	9 ( 3%)
Graded Serum Phosphorus	18 ( 6%)	17 ( 6%)
Graded Proteinuria	53 (18%)	63 (21%)
Graded Glucosuria	6 ( 2%)	7 ( 2%)
Baseline Calc Cr Cl* (mL/min)	122	125
Mean Change from Baseline in Calc Cr Cl* (mL/min)	+1	+4
Patients with Fanconi's Syndrome	0	0

\*Using Cockcroft-Gault Equation

Gallant et al. ICAAC. 2003. Abstract H840.

El Síndrome de Fanconi (SF) es una disfunción del túbulo proximal renal. Ha habido casos de hipofosfatemia, incrementos de creatinina, fracaso renal y SF en postcomercialización. La mayoría de los casos ocurrió en pacientes con enfermedad renal basal o que recibían fármacos nefrotóxicos concurrentes.

## Dosing Interval Recommendations for Viread in Patients with Renal Impairment

Creatinine Clearance (mL/min)*			Hemodialysis Patients
> 50	30-49	10-29	
Every 24 h	Every 48 h	Twice/wk	Every 7 days or after a total of approximately 12 hours of dialysis **

\*Calculated using ideal (lean) body weight

\*\* Generally once weekly assuming three hemodialysis sessions a week of approximately 4 hours duration. VIREAD should be administered following completion of dialysis.

Hay que hacer ajuste de intervalo en personas con daño renal.

**P:** ¿Cuáles son los síntomas?

**A:** Cansancio, astenia, se camuflan muy bien. Lo mejor es evaluar la creatinina y el fosfato. Hay que tener cuidado con otros factores, como la proteinuria (proteína en la orina), ya que puede ser síntoma de otras cosas (origen familiar u otros ARV).

**Estudio 903**  
**Toxicidades potencialmente asociadas con**  
**Disfunción Mitocondrial. Semana 96**

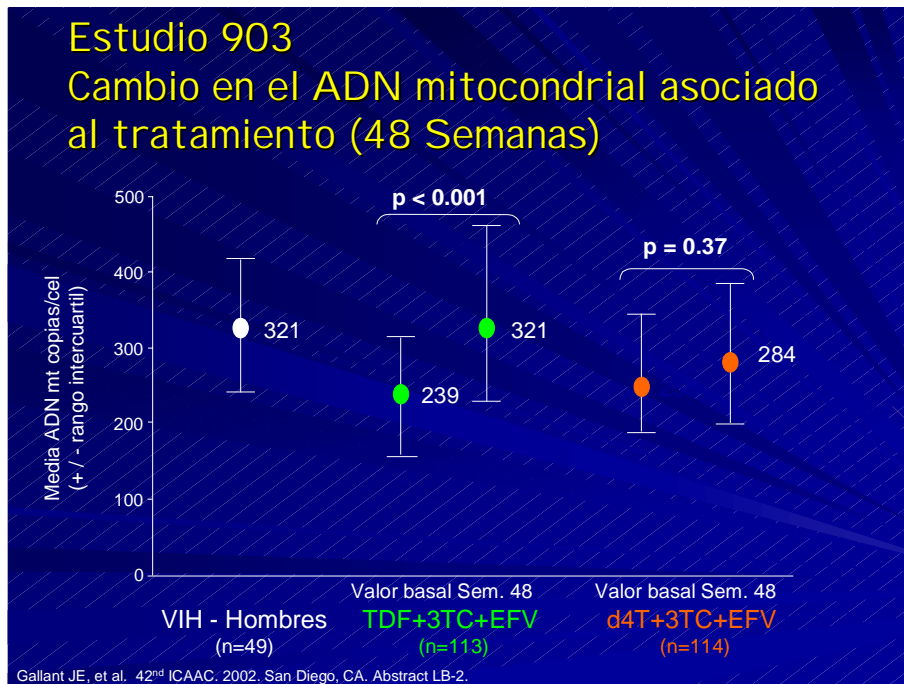
<b>(Todos los grados)</b>	<b>TDF+3TC+EFV (n=299)</b>	<b>d4T+3TC+EFV (n=301)</b>
<b><u>Pacientes (%) con A. Adv.</u></b>	<b>11 (4%)*</b>	<b>61 (20%)*</b>
<b>Neuropatía periférica</b>	<b>8 (3%)*</b>	<b>29 (10%)*</b>
<b>Lipodistrofia +</b>	<b>3 (1%)*</b>	<b>35 (12%)*</b>
<b>Acidosis Láctica +</b>	<b>0</b>	<b>3 (1%)</b>
<b>Pancreatitis</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Riesgo relativo (IC 95%) de toxicidad (d4T/TDF)</b>		<b>5.5 (3.0,10.3)</b>

+ Definido por investigador  
\* p < 0.001

Staszewski S. 10th CROI, Boston, MA, Feb 10-14, 2003, Abstract # 564b

La TM no sólo tiene que ver con la cantidad de mitocondrias, sino con su funcionalidad, por eso se analiza el ADNmt, aunque ahí estamos todavía empezando.

Lo que hemos aprendido ha sido a partir de las enfermedades neurológicas. Los niveles de ácido láctico *in vitro* implican más a otros ITN. En el 903 la TM no se tradujo en diferencias estadísticamente significativas de acidosis láctica (0 y 3 respectivamente).



Estudio sobre el cambio en el ADNmt asociado al tratamiento en el 903. Se cree que el propio virus provoca acidosis láctica.

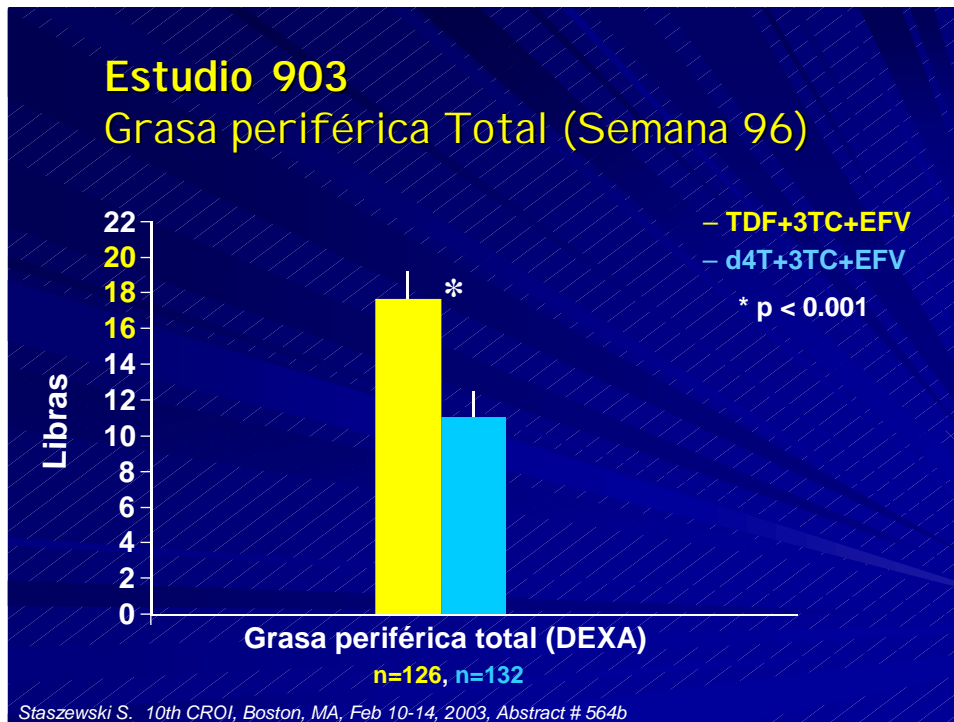
### Estudio 903 Sub-estudio de lactato en sangre venosa. (48 Semanas\*)

en mmol/L	TDF+3TC+EFV (n=128)	d4T+3TC+EFV (n=129)	p-value
≤ 2.22	96%	73%	< 0.0001
> 2.22**	4%	27%	

\*Recogida de muestras según recomendaciones de AACTG para acidosis láctica 6/00  
\*\* Límite superior de la normalidad

Gallant JE, et al. 42<sup>nd</sup> ICAAC. 2002. San Diego, CA. Abstract LB-2.

Los niveles de lactato sí que eran estadísticamente significativos en diferencia entre TDF y d4T.



Grasa periférica en el 903 a la semana 96 por DEXA. Pérdida de grasa en el brazo de d4T superior (p <0,001).

**P:** ¿Se hicieron pruebas DEXA basales?

**R:** Deberían hacerse.

También en el cambio medio en el peso corporal.

Cantidad de personas que toman hipolipemiantes.

### **Estudio RECOVER – Mejora de los lípidos en personas que cambian de d4T a TDF**

■ 1350 pacientes muy pretratados cambiaron de un solo ITIN a TDF

–d4T (65%), ddI (13%), AZT (13%), ABC (6%),  
3TC (2%), ddC (1%)

■ Razón del cambio

–Neuropatía periférica (13%), lipodistrofia (50%)

■ Los con d4T cambiaron con más frecuencia (n=886, 65%)

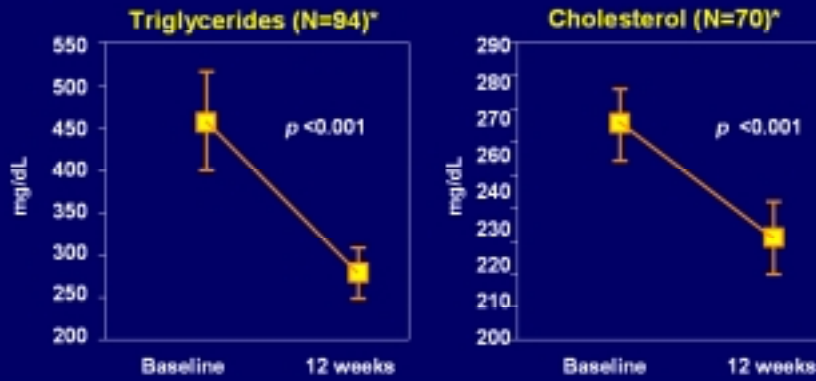
–Hipertrigliceridemia (n=271)

–Hipercolesterolemia (n=193)

■ Ningún rebote virológico

■ Ningún cambio significativo de los CD4

## Recover Study Lipid Changes Following d4T to TDF Switch



\* Mean  $\pm$  95% CI

Merano S. 43<sup>rd</sup> ICAAC, Chicago 2003, #H-055b

**P:** ¿Tenéis datos de seguridad en personas coinfectadas?

**R:** En personas coinfectadas con la hepatitis B, no hay ningún problema.

**P:** En personas coinfectadas con la hepatitis C, algunos estudios indican mayor TM.

**R:** No tenemos todavía datos concretos. Sí es cierto que hay interacción entre TDF y RBV. Estamos aportando datos desde España para que se tengan en cuenta.

## ■ FARMACOCINÉTICA

### Interacciones farmacológicas

No interacción:

Emtricitabina (FTC)

Lamivudina (3TC)

Abacavir (ABC)

Efavirenz (EFV)

Lopinavir/rit (Kaletra)

Indinavir (IDV)

Interacción:

Didanosina

Atazanavir (ATV)

- Interacciones con ddl y ATV.

#### Estudio 984

#### Interacción Tenofovir DF y Didanosina EC:

Régimen	ddl AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	ddl $C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
ddl EC 400 mg	2.75	1.18
<b>ddl EC 250 mg + TDF</b>		
- separados por 2 horas (según Ficha Técnica actual)	2.74 (0%)	1.06 (↓ 11%)
- Junto con una comida ligera (dosificación simplificada)	2.44 (↓ 11%)	0.84 (↓ 29%)
- Conjuntamente en ayunas (dosificación simplificada)	3.14 (↑ 14%)	1.09 (↓ 8%)

<sup>1</sup> Kearney B. 2003 10<sup>th</sup> CROI. Poster 533

## Estudio BMS - Interacción Tenofovir DF y Didanosina EC:

N = 36 sujetos sanos, >60 Kg

- Comparan ddl 400mg (dosis que se emplearía en pacientes VIH con >60kg) con 2 dosis de ddl (250 mg y 325mg) cuando se coadministra con TDF con una comida ligera.
- Comparan ddl 250mg (dosis que se emplearía en pacientes VIH con <60kg) con ddl 200mg cuando se coadministra con TDF con una comida ligera.

Estudio BMS  
Interacción Tenofovir DF y Didanosina EC:

♦ DDI 400mg sólo vs DDI 250/325mg + TDF (>60kg):

	ddl AUC (ng•hr/mL)	ddl Cmax (ng/mL)
ddl 400mg sólo	2803.9	1106.4
ddl 250mg + TDF	2671.3 (↓ 5%)	881.8 (↓ 20%)
ddl 325mg + TDF	3175.8 (↑ 13%)	981.0 (↓ 11%)

- "Ambas dosis de ddl coadministradas con TDF tienen curva farmacocinética similar a la de ddl 400mg administrado sólo"
- Coinciden con nuestros datos con ddl 250mg + TDF.
- Existen cápsulas comercializadas de 250 mg de ddl, pero no de 325mg

Kaul S. 2003 4<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes. Poster 8.1

Estudio BMS  
Interacción Tenofovir DF y Didanosina EC:

♦ DDI 250mg sólo vs DDI 200 + TDF (<60kg):

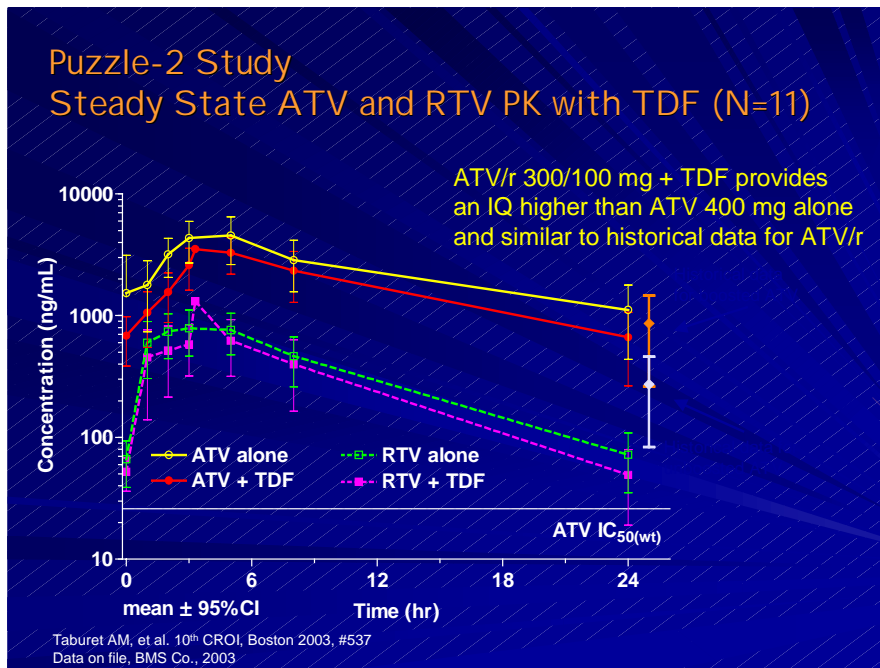
	ddl AUC (ng•hr/mL)	ddl Cmax (ng/mL)
ddl 250mg sólo	1892.2	739.0
ddl 200mg + TDF	2192.1 (↑ 16%)	649.4 (↓ 12%)

- "DDI 200mg coadministrado con TDF tiene una curva farmacocinética similar a ddl 250 mg administrado sólo"
- Existen cápsulas comercializadas de 200 mg de ddl.

Kaul S. 2003 4<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes. Poster 8.1

**Kaul S. 2003 4<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Cannes. Poster 8.1**

Interacción entre ddl CG (cápsula gastrorresistente) y TDF: BMS ha hecho un estudio de 325mg ddl más TDF para demostrar igual eficacia y concentración. Pero no hay pastilla de 325mg.



Estudio entre TDF y ATV (400) y ATV/r (300/100). Esto ha llevado a la conclusión de que al tomarse TDF y ATV éste tiene que tomarse con RTV, incluso en pacientes naive.

## Otras interacciones:

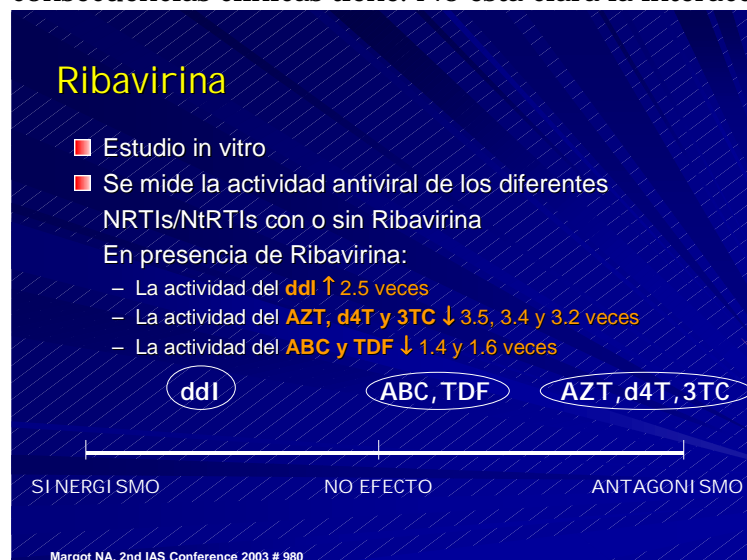
**Metadona:** no hay problemas.

**Anticonceptivos:** no hay problemas.

**P:** ¿Existen interacciones con la heroína?, ¿se han llevado a cabo estudios?

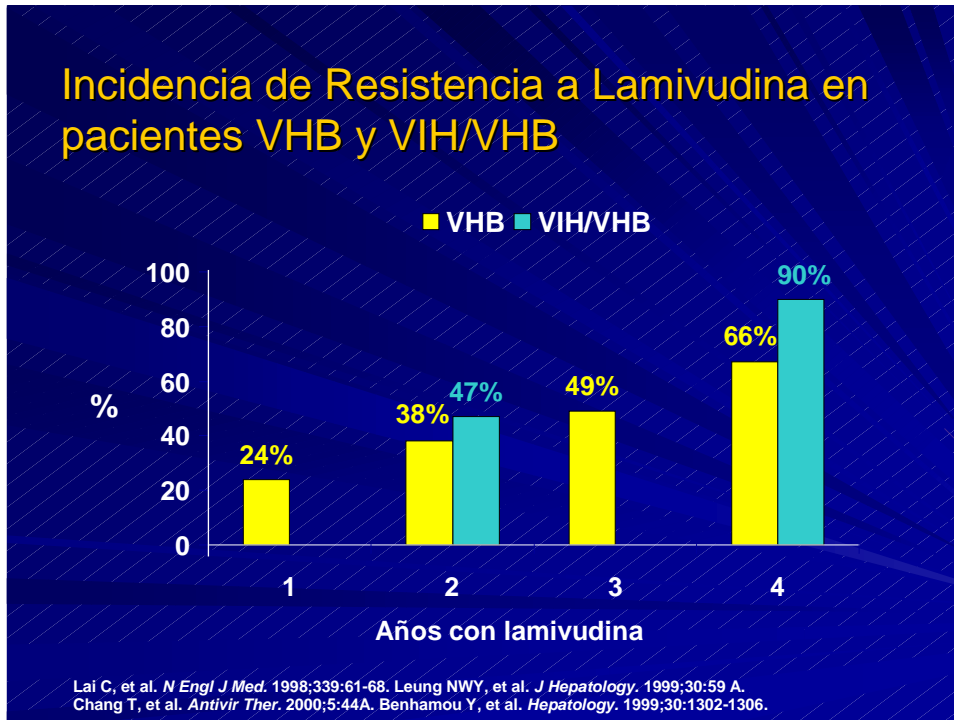
**R:** No tengo constancia de ello.

**Ribavirina:** la actividad de TDF baja unas 1,6 veces in vitro. No sabemos qué consecuencias clínicas tiene. No está clara la interacción inversa, de TDF sobre RBV.

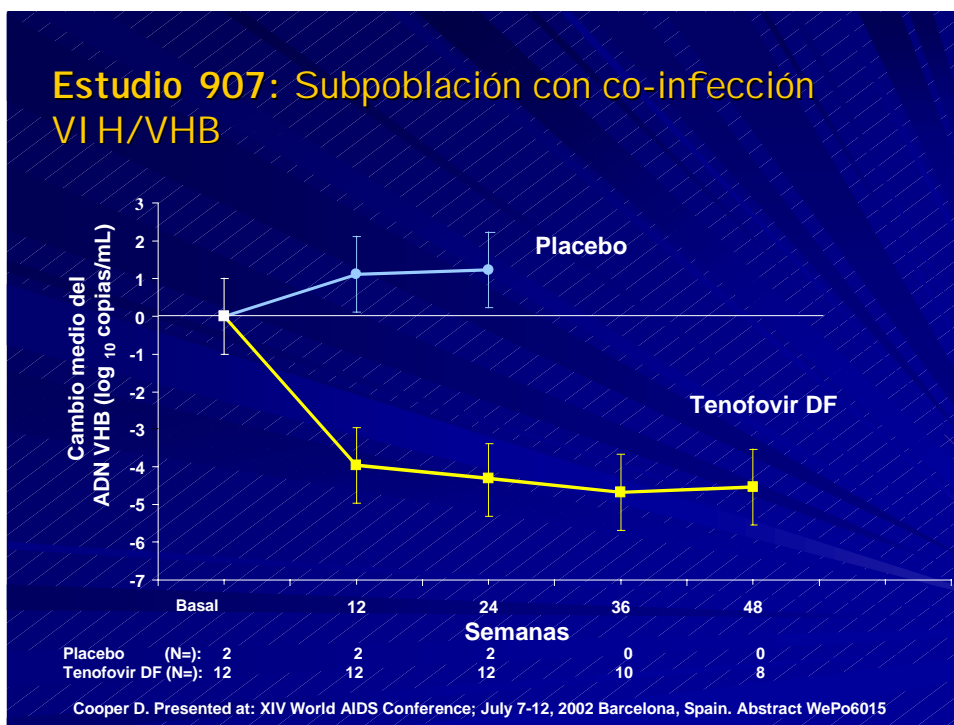


## ■ ACTIVIDAD HEPATITIS B

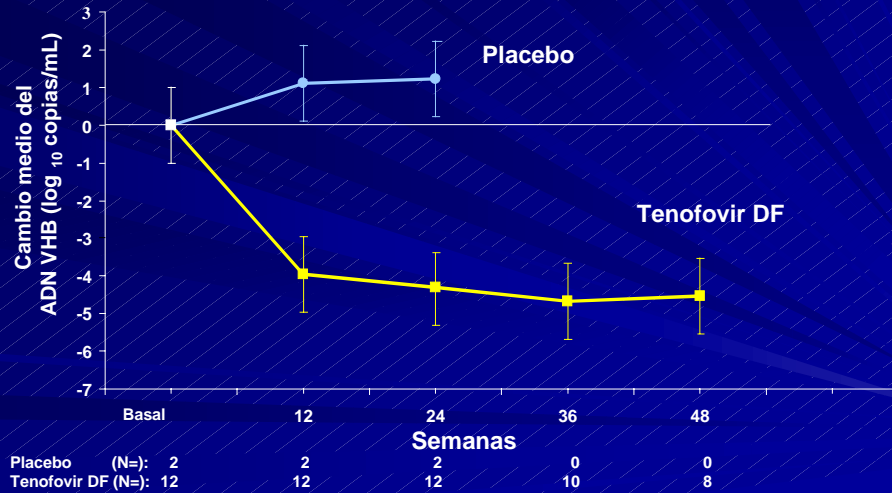
Alta caída del ADN del virus B. No está claro que una biterapia sea mejor que una monoterapia en hepatitis B, ya que en las personas monoinfectadas parece funcionar la monoterapia.



Datos del 907. Efecto en la cepa salvaje y en la resistente a la lamivudina.

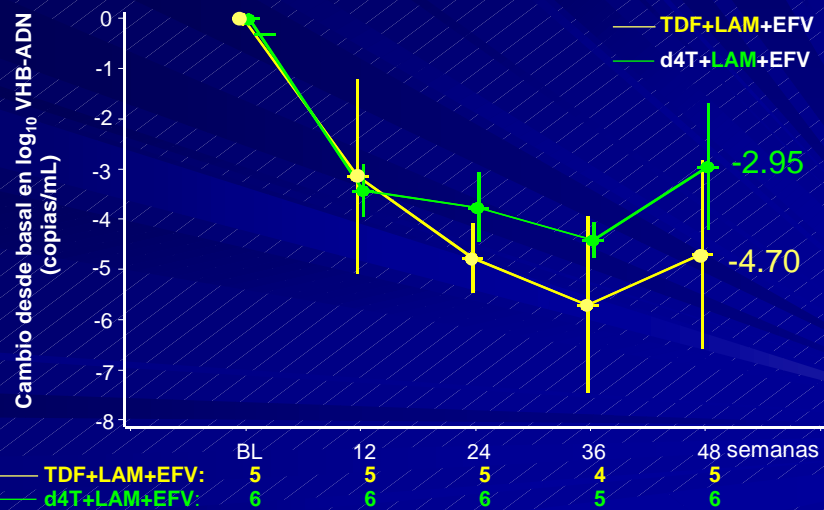


## Estudio 907: Subpoblación con co-infección VIH/VHB



Cooper D. Presented at: XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002 Barcelona, Spain. Abstract WePo6015

## Estudio 903: Cohorte coinfectada VIH/VHB Respuesta con TDF+LAM vs LAM Cambio medio de ADN VHB desde valor basal



Cooper D. 10th CROI, Boston MA, February 10-14, 2003, Abstract # 825

## **TDF en el tratamiento las personas coinfectadas con VIH-1 y VHB: resultados a 52 semanas**

- Reducción mediana de 4 log en sangre del ADN del VHB
  - 13/20 tenían ADN VHB indetectable (<10<sup>4</sup> copias/ml)
- Reducción mediana de ALT de 96 IU/ml a 43 IU/ml
  - Normalización de ALT en sangre en el 46% de los casos
- 5/20 (25%): seroconversión a resultado positivo por los anticuerpos de la hepatitis B al cabo de 1 año
- Carga viral mediana del VIH-1 permaneció <50 copias/ml

Nelson, M. et al. *AIDS 2002, 17:1-4*

**P:** ¿Hay datos de eficacia de TDF en personas de más de 50 años?

**R:** No se ha hecho ningún subgrupo aleatorizado. Lo pedimos, y también perdimos datos por sexo.

**P:** ¿Y durante el embarazo?

**R:** Está en categoría B. Primero se debe demostrar en animales.

**P:** ¿Qué nos dice de las anomalía óseas que algunos estudios encontraron en animales?

**R:** No hay nada demostrado, pero sí en animales se observó aunque con dosis mucho más altas.

**P:** ¿Hay datos en la población pediátrica?

**R:** No hay nada comunicado todavía. Se está evaluando una solución. Para 2004 se harán los estudios farmacocinéticos de Fase II.

**P:** ¿Tiene más datos de los estudios de TDF como Profilaxis Pre-Exposición?

**R:** No tengo, pero puedo preguntar.



## **Actualización sobre el programa de acceso – octubre de 2003**

- Los pedidos de productos fueron aprobados y distribuidos a los programas en 13 países hasta la fecha:
  - Camboya, Suráfrica, Uganda, Namibia, República Democrática del Congo, Congo (Brazaville), Ghana, Nigeria, Sierra Leone, Chad, Rwanda, Burundi, Angola
  
- El programa se desarrolla rápidamente cada mes