



Everolimus permite una reducción significativa y segura de tacrolimus durante el primer año post-trasplante, y mejora la función renal: Estudio REDUCE

Gómez-Bravo MA, Prieto M, Sanchez-Antolín G, Lladó L, Otero A, Serrano T, Jimenez C, García M, Santoyo J, Navasa M*

* En representación del grupo del estudio REDUCE, formado por 20 unidades de trasplante hepático en España

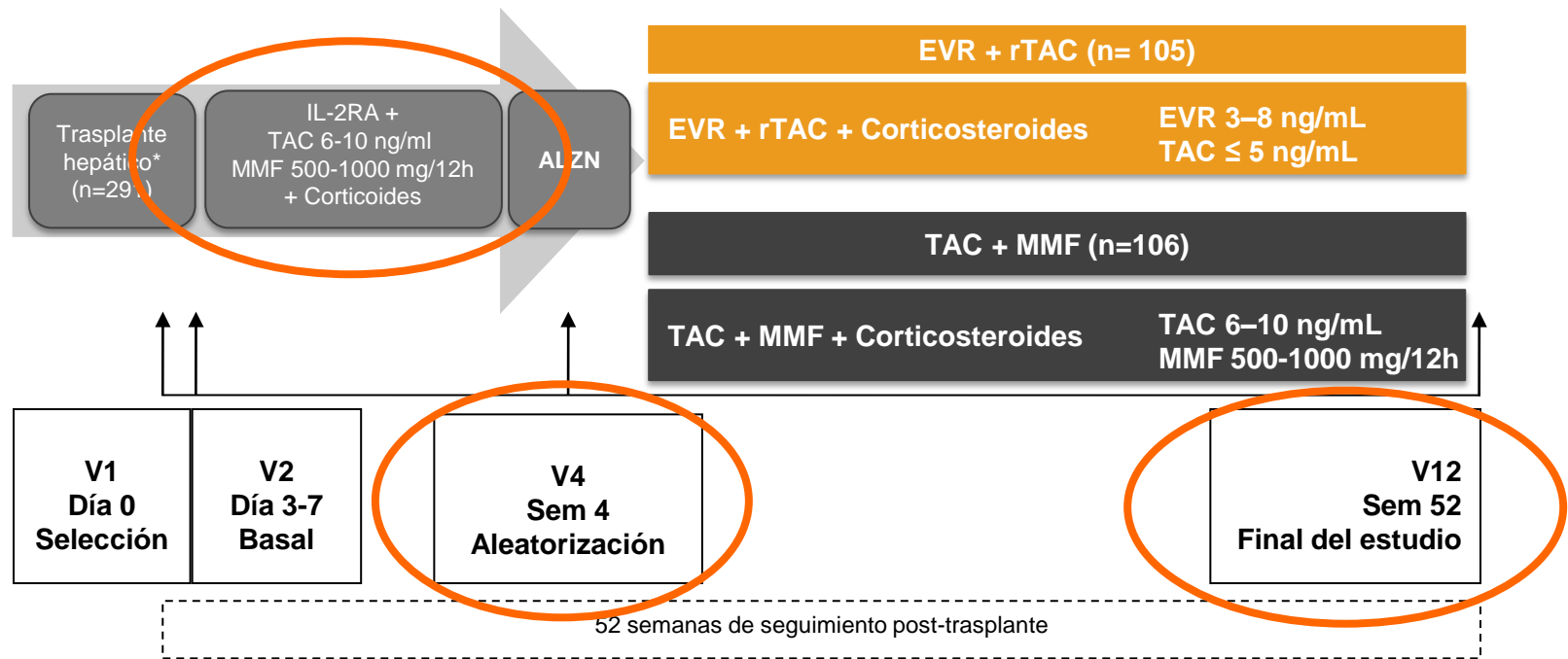
Valencia, 29 Noviembre - 1 Diciembre, 2017

Conflicto de intereses

- La presente intervención no ha sido financiada por ninguna empresa con intereses económicos en los productos citados.

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado de 12 meses de seguimiento para evaluar el impacto en la función renal de un régimen inmunosupresor basado en la minimización de tacrolimus (TAC) en asociación con everolimus (EVR) en pacientes receptores de un trasplante hepático *de novo*



NCT02040584; ALZN, aleatorización; IL-2RA, *interleukin-2 receptor antagonist*; Sem, semana; V, visita.
*Receptores de un primer trasplante hepático de un donante cadáver.

Gómez-Bravo et al. Comunicación oral (OS3-2) en el XXVI Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH); Valencia, España; 29 Noviembre - 1 Diciembre, 2017

REDUCE: un estudio multicéntrico



Clínica Universitaria de Navarra
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Hospital Clínic Universitari Lozano Blesa
Hospital de Cruces
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Hospital Río Hortega
Hospital Universitario 12 de Octubre
Hospital Universitari de Bellvitge

Hospital Universitari i Politècnic la Fe
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Hospital Universitario Central Asturias
Hospital Universitario de A Coruña
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Hospital Universitario Reina Sofía
Hospital Universitario Vall d'Hebrón
Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria

Objetivos del estudio

Objetivo principal

- Evaluar la evolución de la función renal desde la aleatorización (Semana 4) hasta el final del estudio (Semana 52), mediante el porcentaje de pacientes que muestren un **beneficio clínico**, comparando un régimen inmunosupresor basado en la minimización de TAC + EVR (rTAC+ EVR, grupo experimental) vs. una combinación de TAC + MMF (TAC+ MMF, grupo control) en receptores de trasplante hepático *de novo*:
 - **Mejoría** en 1 o 2 rangos de la eGFR en la Semana 52, en pacientes con valores de 30-44 o 45-59 ml/min/1,73m² en el momento de la aleatorización
 - **Estabilización** de la eGFR en pacientes con valores >60 ml/min/1,73m² en el momento de la aleatorización

Principales objetivos secundarios

- Evaluar la función renal a lo largo del tiempo mediante **cambios en la eGFR** desde la visita de selección (día del trasplante) a lo largo de las visitas del estudio
- **Incidencia de proteinuria** a lo largo del seguimiento
- **Incidencia de BPAR**

NCT02040584; BPAR, biopsy-proven acute rejection; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EVR, everolimus; MMF, micofenolato mofetil; rTAC, reducción de la dosis de tacrolimus; TAC, tacrolimus

Gómez-Bravo et al. Comunicación oral (OS3-2) en el XXVI Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH); Valencia, España; 29 Noviembre - 1 Diciembre, 2017

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Receptores de un primer trasplante hepático procedente de donante cadáver convencional, con edad ≥ 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma (CHC), deben cumplir los criterios radiológicos de Milán en el momento de inclusión del paciente en lista de espera (1 nódulo ≤ 5 cm de diámetro o 2-3 nódulos todos < 3 cm de diámetro).

Criterios de exclusión

- Receptores de trasplante múltiple de órganos (sólidos o células de islotes pancreáticos), de trasplante combinado de hígado-riñón o de un lóbulo o segmentos de hígado de donante vivo.
- Antecedentes de enfermedad maligna de cualquier sistema orgánico durante los últimos 3 años distinto de carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular (escamoso) no metastásico de la piel, o CHC.
- Pacientes receptores de trasplantes ABO incompatibles.
- Pacientes con resultado positivo para VIH.
- Receptores de órganos de donantes positivo VHB o seropositivos para VIH.

Población del estudio

Grupos equilibrados en cuanto a las características basales de donante y receptor

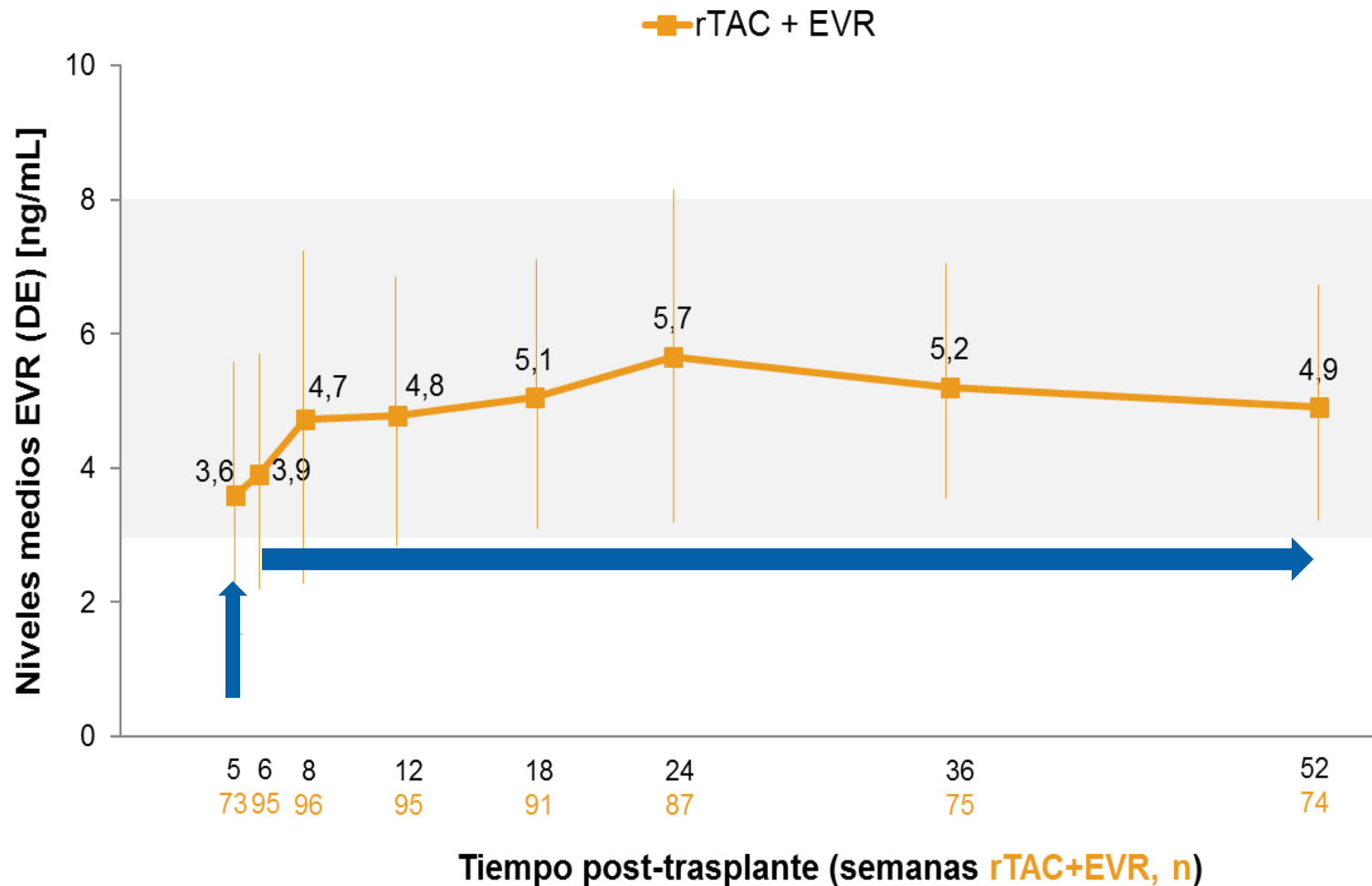
| | | Población Intention to Treat (ITT) (n=211) | | |
|--|---|--|----------------------|-------------------|
| | | rTAC + EVR (n=105) | TAC + MMF (n=106) | Total (n=211) |
| Características demográficas¹ | Edad (años)², media (DE) | 58,4 (6,4) | 55,8 (7,5) | 57,1 (7,0) |
| | Género (hombre), N (%) | 91 (86,7) | 90 (84,9) | 181 (85,8) |
| | Grupo étnico (caucásico), N (%) | 104 (99,1) | 104 (98,1) | 208 (98,6) |
| | IMC (kg/m ²), media (DE) | 27,0 (3,8) | 27,7 (5,2) | 27,3 (4,6) |
| | VHC, N (%) | 35 (33,3) | 39 (36,8) | 74 (35,1) |
| | CMV positivo, N (%) | 83 (79,1) | 80 (75,5) | 163 (77,3) |
| | eGFR basal (MDRD-4) (mL/min/1,73 m ²), media (DE) | 100,2 (38,7) | 99,4 (43,1) | 99,8 (40,9) |
| Historia médica/comorbilidades relevantes | Diabetes mellitus, N (%) ³ | 37 (35,2) | 30 (28,3) | 67 (31,8) |
| | Hipertensión arterial, N (%) ³ | 31 (29,5) | 34 (32,1) | 65 (30,8) |
| | Cardiopatía isquémica, N (%) ³ | 5 (4,8) | 2 (1,9) | 7 (3,3) |
| | Neoplasias (benignas y malignas, no-CHC), N (%) ⁴ | 8 (7,6) | 10 (9,4) | 18 (8,5) |
| | MELD, mediana (Q1, Q3) | 15,0 (10,0; 20,0) | 13,0 (9,0; 19,0) | 14,0 (10,0; 19,0) |
| Motivos principales del trasplante | Cirrosis, N (%) | 96 (91,4) | 98 (92,5) | 194 (91,9) |
| | Cirrosis VHC, N (%) | 33 (31,4) | 34 (32,1) | 67 (31,8) |
| | Cirrosis VHB, N (%) | 5 (4,8) | 4 (3,8) | 9 (4,3) |
| | Cirrosis alcohólica, N (%) | 48 (45,7) | 49 (46,2) | 97 (46,0) |
| | CHC, N (%) | 46 (43,8) | 53 (50,0) | 99 (46,9) |
| | MELD, mediana (Q1, Q3) | 15,0 (10,0; 20,0) | 13,0 (9,0; 19,0) | 14,0 (10,0; 19,0) |
| Características del donante | Edad (años), media (DE) | 60,8 (13,8) | 62,4 (16,5) | 61,6 (15,2) |
| | Género (hombre), N (%) | 64 (62,1) | 58 (54,7) | 122 (58,4) |

CHC, hepatocarcinoma; CMV, citomegalovirus; DE, desviación estándar; eGFR, *estimated glomerular filtration rate*; EVR, everolimus; IMC, índice de masa corporal; ITT, *intention to treat*; MDRD, *modification of diet in renal disease study equation*; MELD, *model for end stage liver disease*; MMF, micofenolato mofetil; rTAC, reducción de la dosis de tacrolimus; TAC, tacrolimus; VHB virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

¹ Datos de la visita inicial. ² No se observaron diferencias significativas para ninguna característica demográfica, excepto la edad (p = 0,0069). ³ Reportado por el investigador como antecedente con o sin confirmación por pruebas complementarias (i.e., analítica y/o presión arterial). ⁴ La neoplasia se informó como historia médica en archivo cerrado y abierto. Neoplasia no CHC: adenocarcinoma infiltrante / carcinoma basocelular facial / neovestija / neoplasia gástrica / neoplasia laríngea / carcinoma de células claras / adenoma tubular (colon).

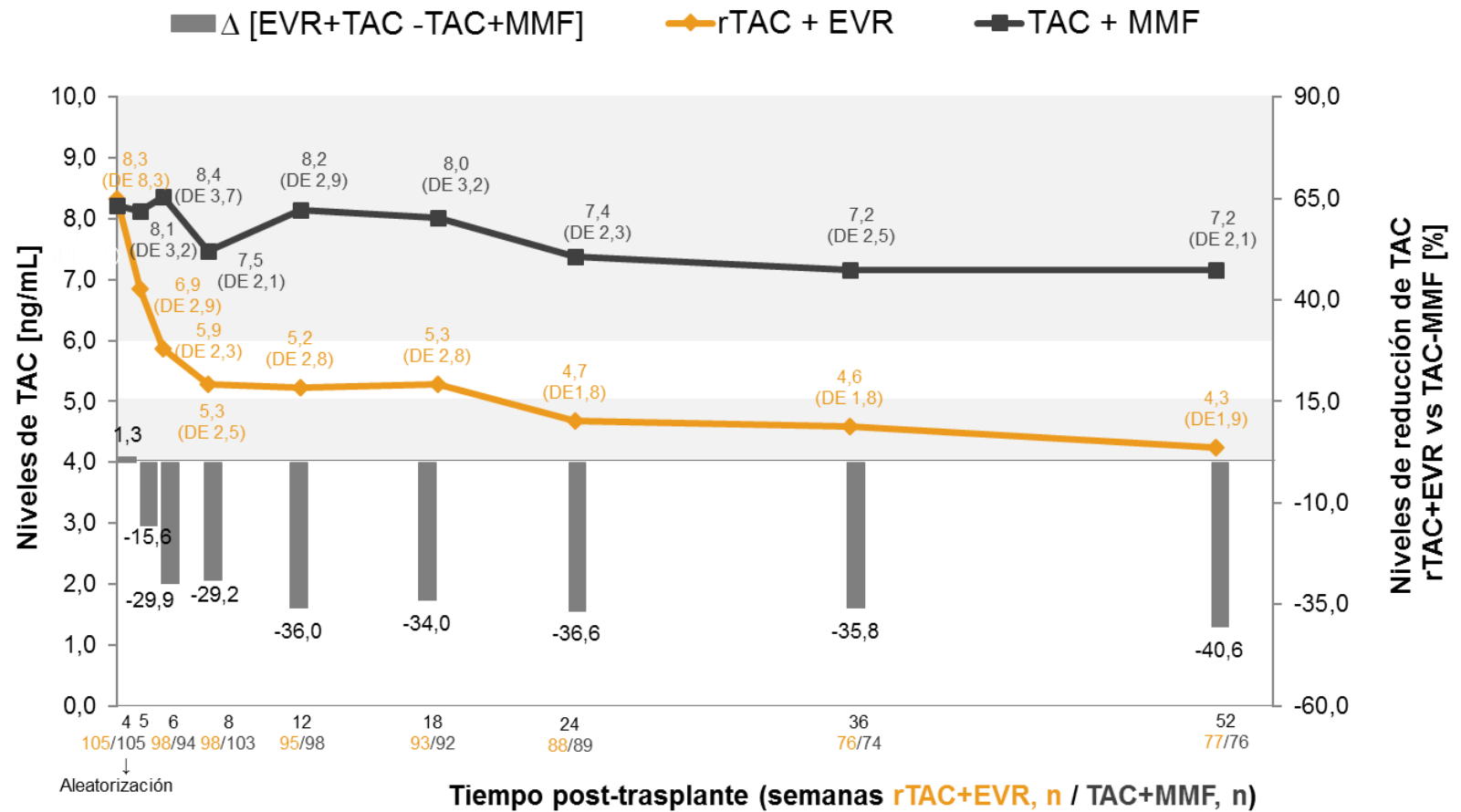
Resultados - Niveles valle de everolimus

Alto grado de cumplimiento desde la semana 5



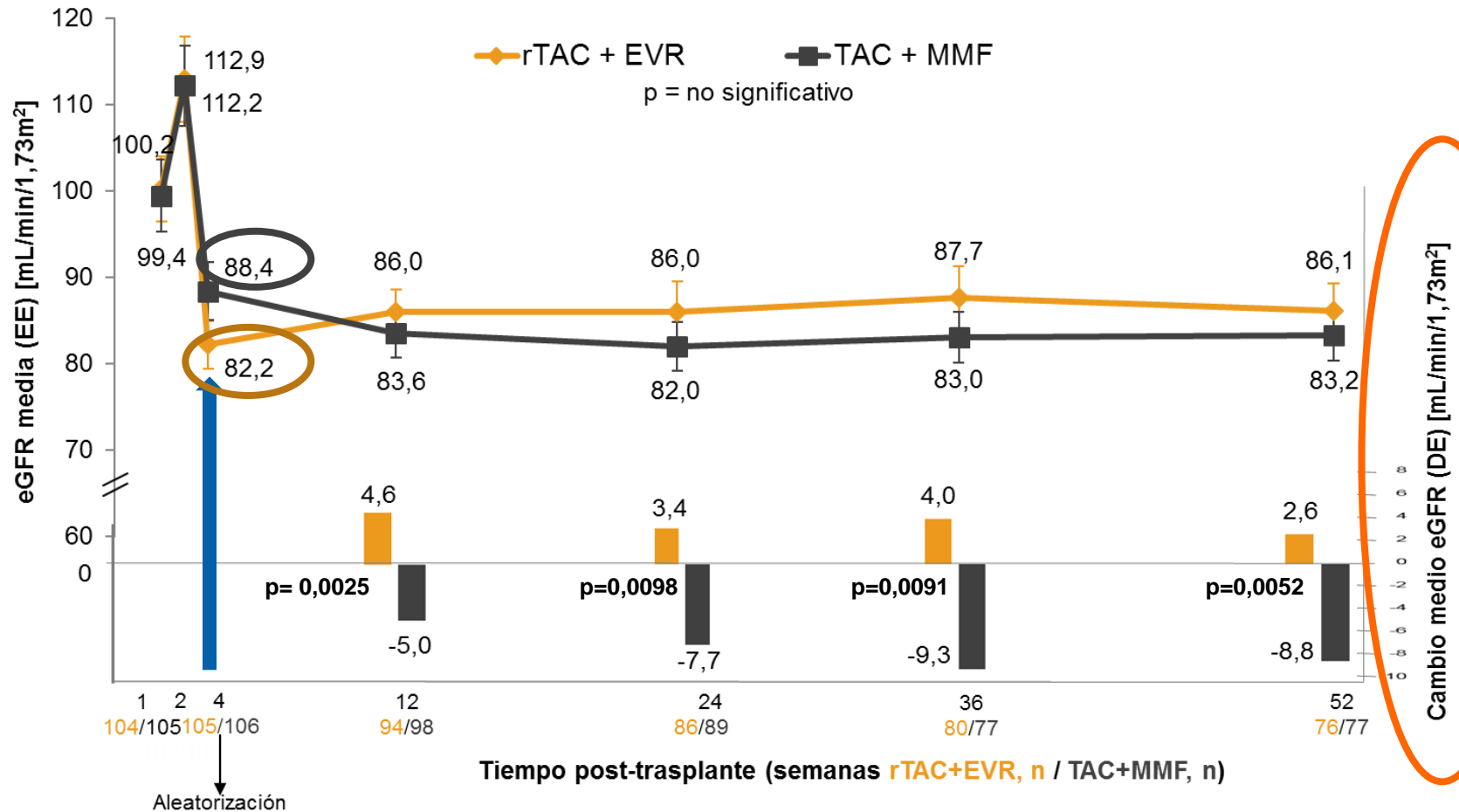
Resultados - Niveles de exposición de TAC

Reducción clínicamente significativa de los niveles medios de TAC (30-40%) desde la semana 6



Resultados - Función renal - Población ITT

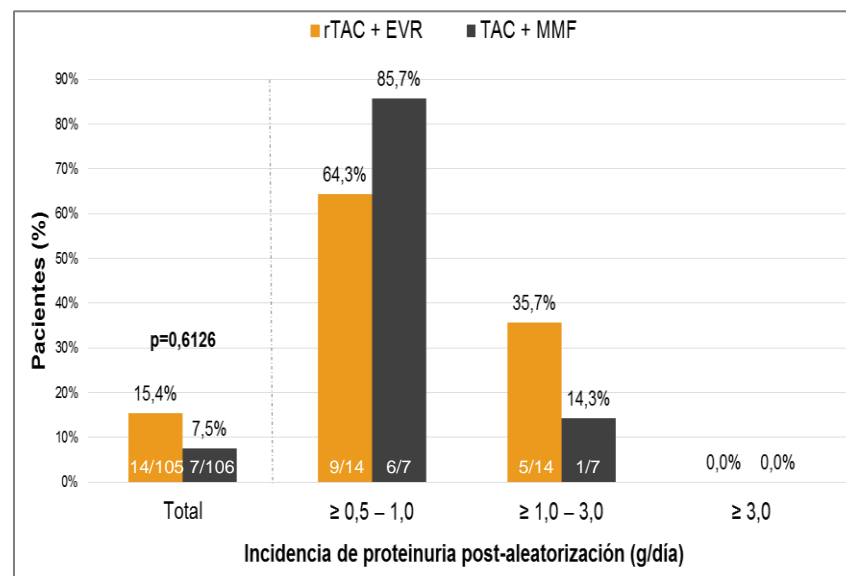
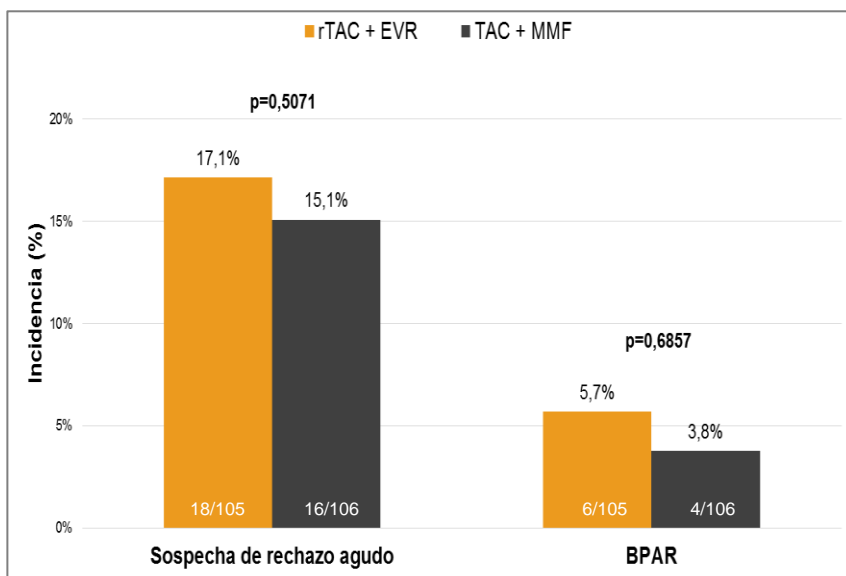
El beneficio clínico global se observó en el 82,9% de los pacientes, comparable entre grupos
Cambios significativos en eGFR en el grupo EVR desde la aleatorización



Resultados – Eficacia y proteinuria

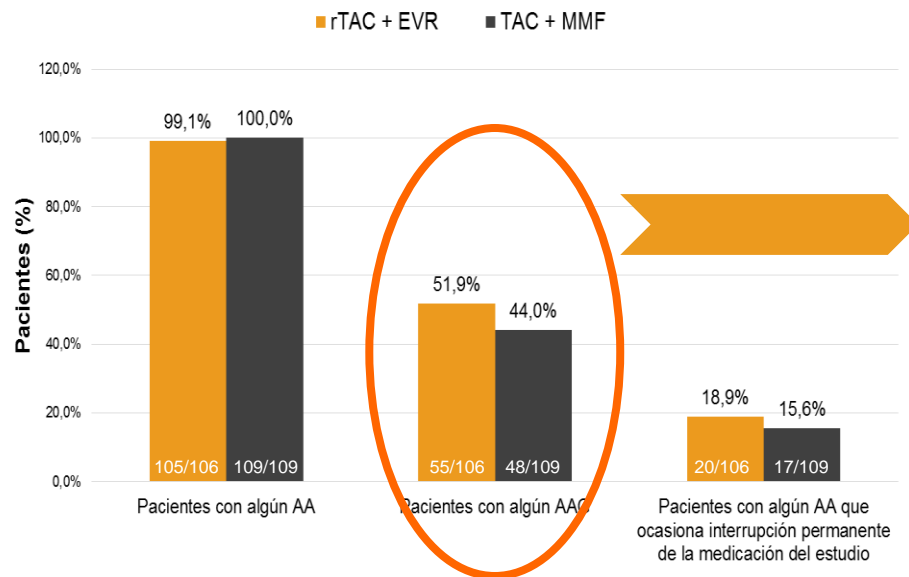
Incidencia comparable de sospecha clínica de rechazo agudo y BPAR

Incidencia similar de proteinuria



Seguridad

Porcentaje similar de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a AA



Población de seguridad (n=215)

| | rTAC + EVR (n=106) | TAC + MMF (n=109) | Total (n=215) |
|--|--------------------|-------------------|---------------|
| Dislipidemia <i>de novo</i> , n (%) ¹ | 78 (73,6) | 55 (50,5) | 133 (61,9) |
| Hipertensión <i>de novo</i> , n (%) | 66 (62,3) | 59 (54,1) | 125 (58,1) |
| Diabetes <i>de novo</i> , n (%) ¹ | 36 (34,0) | 24 (22,0) | 60 (27,9) |
| Neoplasias <i>de novo</i> , n (%) | 3 (2,8) | 2 (1,8) | 5 (2,3) |
| Infecciones, n (%) | 63 (59,4) | 66 (60,6) | 129 (60,0) |
| CMV, n (%) | 25 (23,6) | 41 (37,6) | 66 (30,7) |
| Neumonía, n (%) ² | 3 (2,8) | 4 (3,7) | 7 (3,3) |
| Fallo renal, n (%) ² | 13 (12,3) | 19 (17,4) | 32 (14,9) |
| Insuficiencia renal, n (%) ² | 10 (9,4) | 17 (15,6) | 27 (12,6) |
| Proteinuria, n (%) ² | 11 (10,4) | 2 (1,8) | 13 (6,0) |
| Edema periférico, n (%) ² | 39 (36,8) | 27 (24,8) | 66 (30,7) |
| Anemia, n (%) ² | 31 (29,3) | 36 (33,0) | 67 (31,2) |
| Leucopenia, n (%) ² | 14 (13,2) | 10 (9,2) | 24 (11,2) |
| Trombocitopenia, n (%) ² | 25 (23,6) | 22 (20,2) | 47 (21,9) |
| Trombosis arteria hepática y vena portal, n (%) | 3 (2,8) | 2 (1,8) | 5 (2,3) |

AA, acontecimiento adverso; AAG, acontecimiento adverso grave; CMV, citomegalovirus; EVR, everolimus; MMF, micofenolato mofetil; TAC, tacrolimus; rTAC, reducción de la dosis de tacrolimus.

¹ Se considera presencia de patología basal cuando en visita de selección y basal presentaba alteración de la prueba complementaria (analítica) y considerada por el investigador en visita de selección.

² AAs reportados por el investigador

Resumen y conclusiones

Los resultados de este estudio exploratorio demuestran que EVR con niveles reducidos de TAC versus TAC con MMF:

- permite una reducción significativa de la exposición a TAC proporcionando una mejora significativa en el cambio de eGRF en la semana 52 versus la aleatorización (semana 4)
- muestra una incidencia comparable de BPAR
- se asocia a tasas similares de interrupción del tratamiento debido a AAs, sin nuevos hallazgos de seguridad

Conclusiones:

La combinación de EVR + niveles bajos de TAC permite una **reducción significativa y segura de los inhibidores de calcineurina** en comparación con MMF + TAC durante el primer año en los pacientes receptores de trasplante hepático *de novo*.

Esta reducción se asocia con una **mejora significativa**, aunque clínicamente moderada, en el **cambio medio de eGFR**.

Agradecimientos

Grupo del estudio REDUCE:

| | |
|---|---|
| Clínica Universitaria de Navarra | Hospital Universitari i Politècnic la Fe |
| Complejo Hospitalario Universitario de Santiago | Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca |
| Hospital Clínic i Provincial de Barcelona | Hospital Universitario Virgen del Rocío |
| Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa | Hospital Universitario Central Asturias |
| Hospital de Cruces | Hospital Universitario de A Coruña |
| Hospital Gregorio Marañón | Hospital Universitario Puerta de Hierro |
| Hospital Regional Universitario Carlos Haya | Hospital Universitario Ramón y Cajal |
| Hospital Río Hortega | Hospital Universitario Reina Sofía |
| Hospital Universitario 12 de Octubre | Hospital Universitari Vall d'Hebron |
| Hospital Universitari de Bellvitge | Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria |

Este estudio ha sido patrocinado por Novartis



Muchas gracias