

Everolimus 'de novo' en trasplante renal

**Simposio Inmunosupresión
XXVI Congreso Sociedad Española Trasplante Hepático
Valencia 30 Noviembre 2017**

Amado De Andrés¹, Federico Oppenheimer², Josep Cruzado³,
AnaMaria Martí⁴, Peter Bernhardt⁵, Julio Pascual⁶

¹ Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

² Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

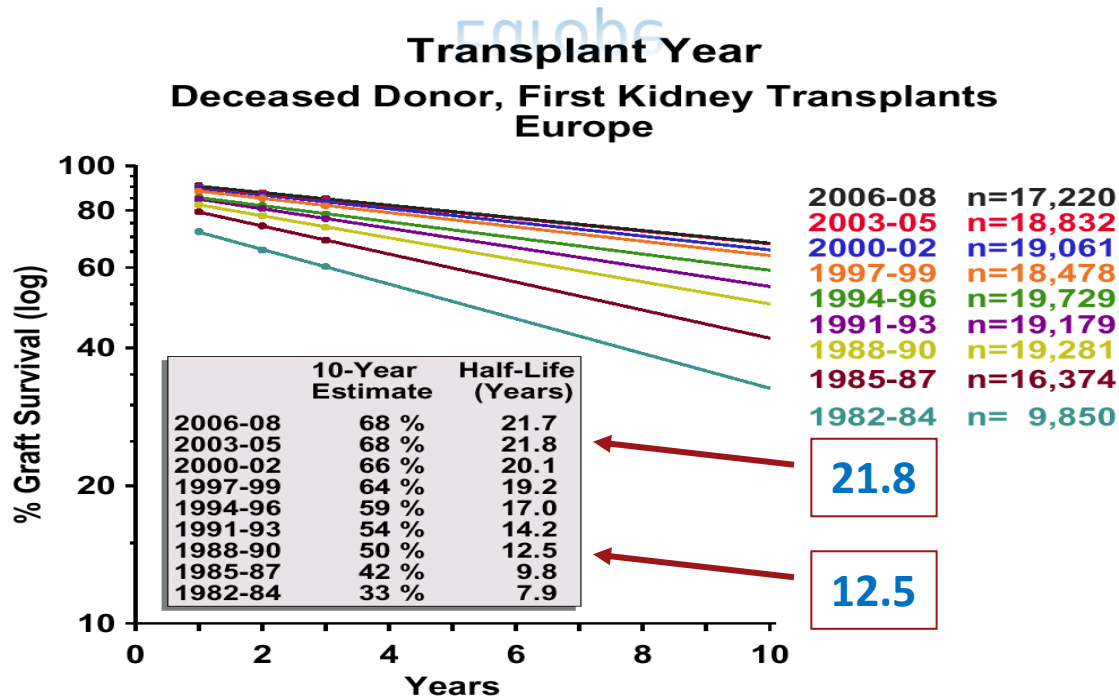
³ Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain;

⁴ Novartis Farmaceutica S.A, Barcelona, Spain

⁵ Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

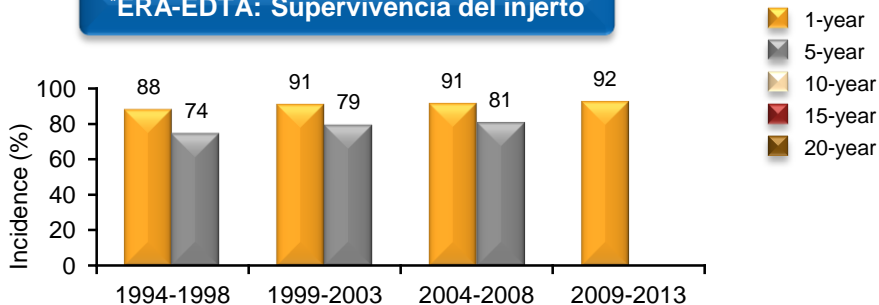
⁶ Hospital del Mar, Barcelona, Spain

Long-term Graft Survival Improvements Half-life (years): Europe

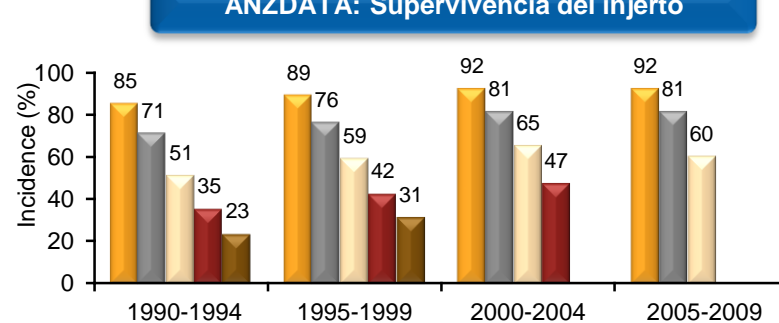


El reto de la supervivencia a largo plazo

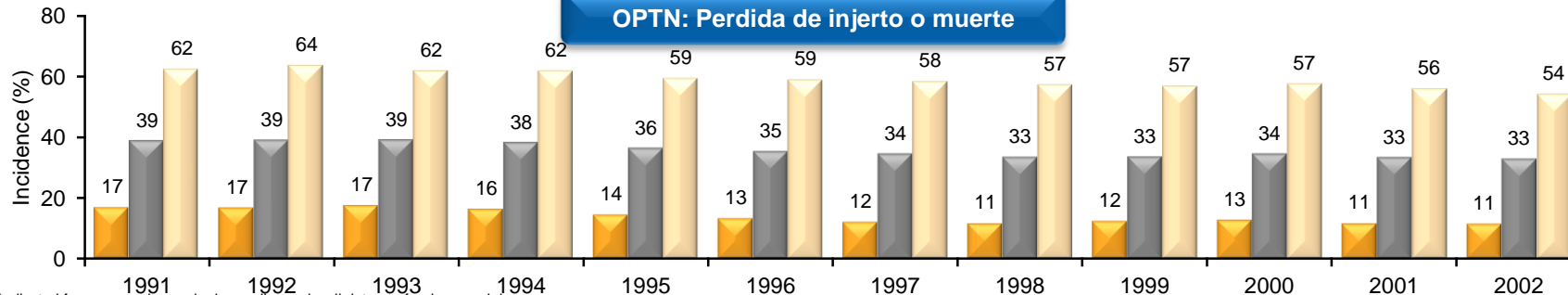
ERA-EDTA: Supervivencia del injerto



ANZDATA: Supervivencia del injerto



OPTN: Perdida de injerto o muerte



*adjusted for age, gender, and primary diagnosis; all data are for deceased donors

ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; ERA EDTA, European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association; OPTN, Organ Procurement and Transplantation Network

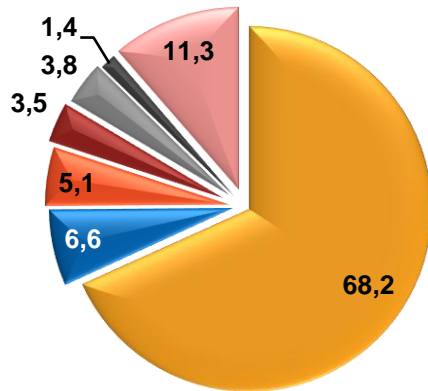
European renal association – European Dialysis and Transplant Association Registry; accessed 17 August 2017; Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry;

http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/39thReport/c08_transplantation_v2.0_20170418.pdf/; Accessed on August 17, 2017; Organ Procurement and Transplantation Network, <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#/>; Accessed on August 17, 2017

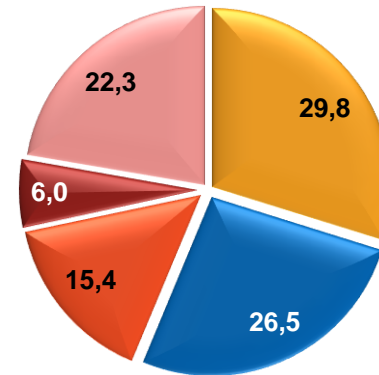
Causas principales de pérdida de injerto/muerte con injerto funcionando: CAN, enfermedad cv y cancer

Resultados a largo plazo

Pérdida del injerto renal* (2011-15)



Muerte con injerto funcionando† (2011-15)



■ CAN
■ Vascular
■ Other

■ Glomerulonephritis
■ Non-compliance

■ Acute rejection
■ Technical

■ Malignancy
■ Withdrawal

■ Cardiovascular
■ Other

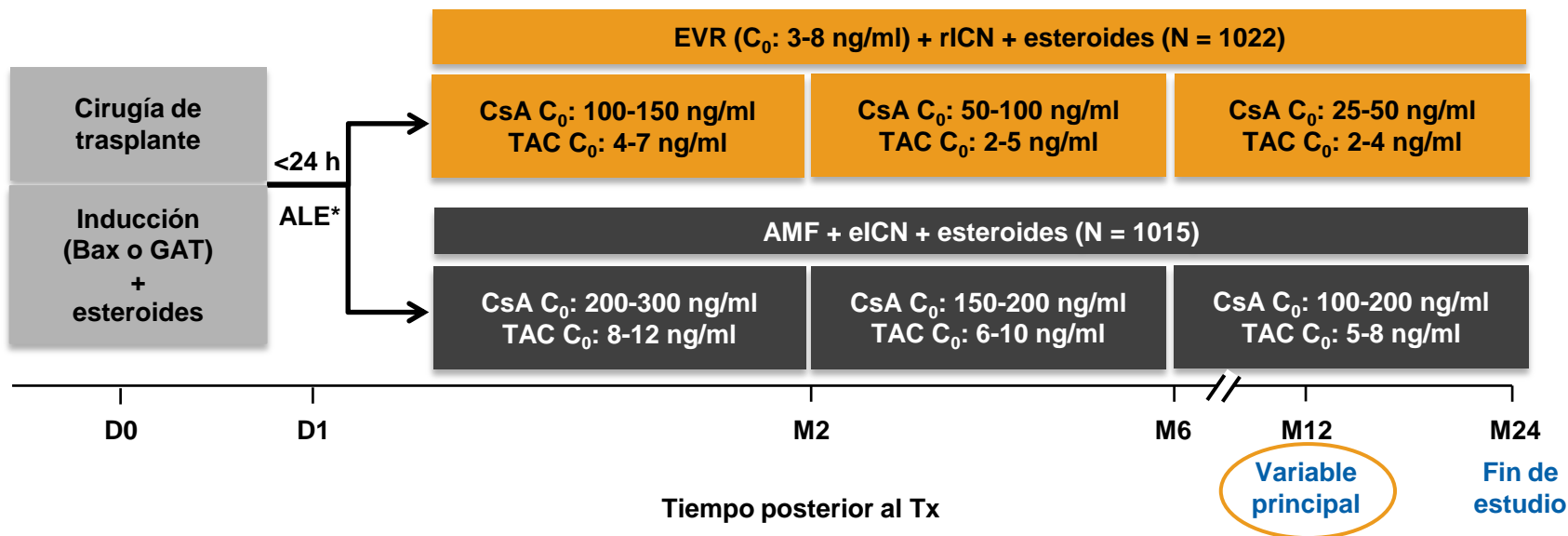
■ Infection

*n = 1234 patients in Australia and New Zealand; †n = 1385 patients in Australia and New Zealand; other includes other and hyper acute rejection
 CAN, chronic allograft nephropathy; CVD, cardiovascular disease
 ANZDATA Report 2016 http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/39thReport/c08_transplantation_v2.0_20170418.pdf; August 17, 2017

Áreas de mejora en trasplante renal: Resultados del estudio TRANSFORM



TRANSFORM: estudio de 12 meses de la eficacia y seguridad de everolimus con reducción del inhibidor de la calcineurina en receptores de trasplante renal *de novo*

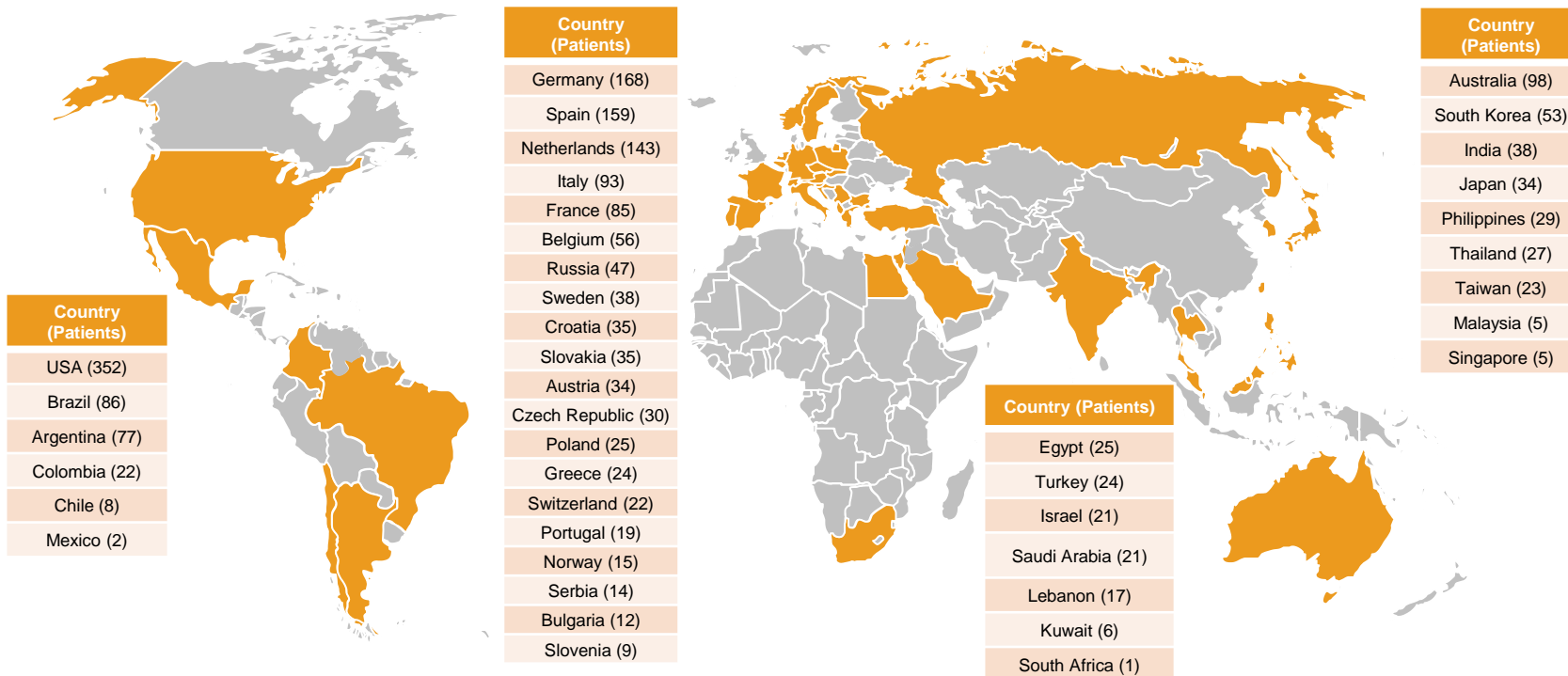


*Estratificado en la ALE a ICN (CsA frente a TAC) y tipo de donante (donantes vivos, donantes fallecidos de criterios estándar y donantes fallecidos de criterios ampliados).

GAT, globulina antitimocítica; Bax, basiliximab; C₀, nivel valle; ICN, inhibidor de la calcineurina; CsA, ciclosporina A; D, día; EVR, everolimus; M, mes; AMF, ácido micofenólico; rICN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; ALE, aleatorización; eICN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina; TAC, tacrolimus; Tx, trasplante. Pascual J, et al. OAJCT 2014;6:45-54.

Agradecimientos

2037 pacientes de 188 centros activos en 42 países



Objetivos en el M12

- **Variable principal**

- Variable compuesta binaria de tBPAR o TFGe < 50 ml/min/1,73 m² (MDRD4) en el grupo EVR + rICN frente a AMF + eICN

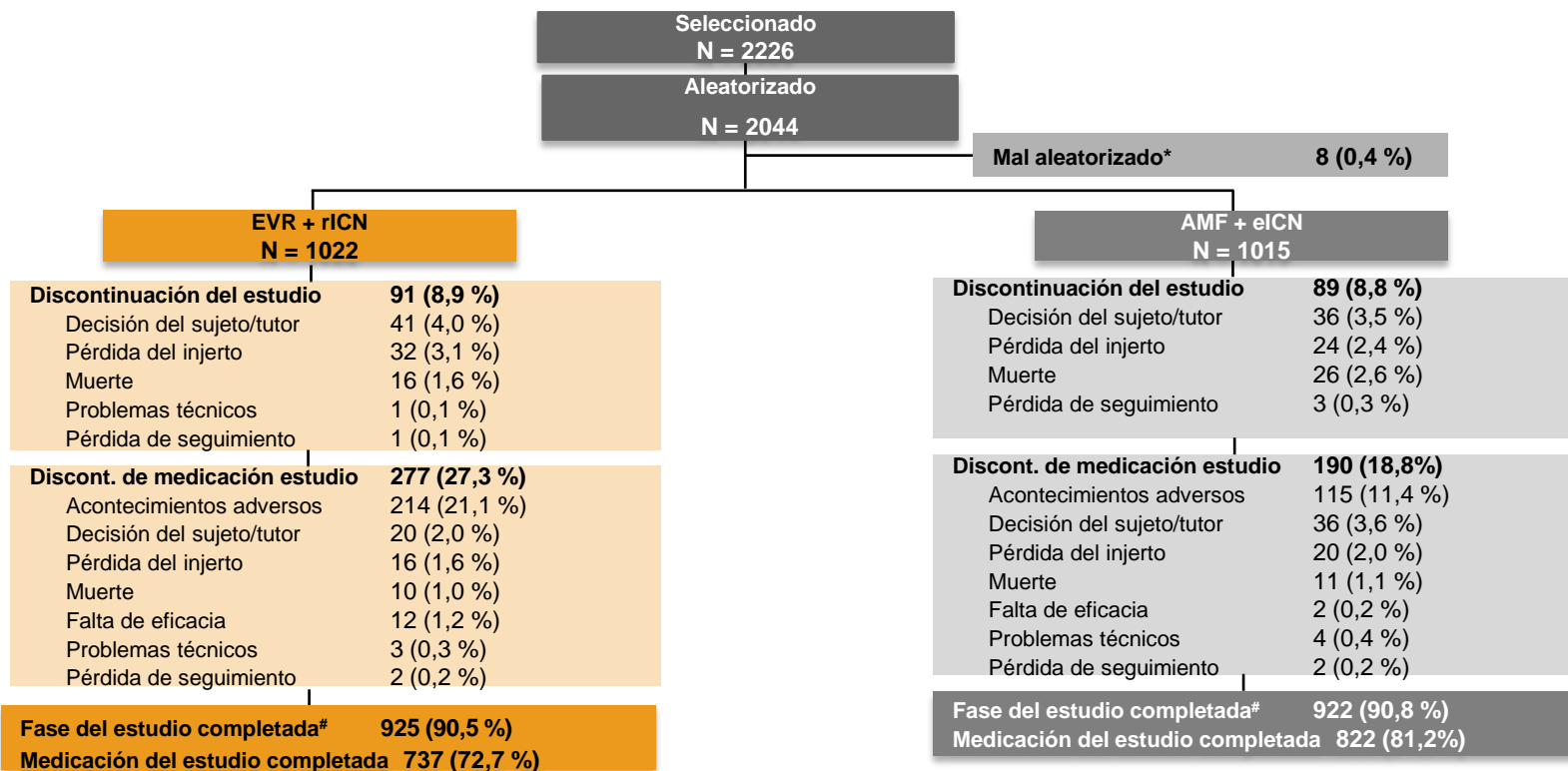
- **Otras variables de eficacia**

- Variable compuesta de tBPAR o TFGe < 50 ml/min/1,73 m² (MDRD4) entre pacientes cumplidores
- Variable compuesta de tBPAR, pérdida del injerto o muerte en el grupo EVR + rICN frente a AMF + eICN
- tBPAR por gravedad
- DSA por grupos de tratamiento
- Evolución de la función renal (TFGe, MDRD4)

- **Variables de seguridad**

- AA, AAG y AA que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento

Disposición de los pacientes



*Un paciente mal codificado recibió la medicación del estudio; #no se incluyeron los pacientes que realizaron la visita del mes 12 después de 450 días.

EVR, everolimus; AMF, ácido micofenólico; rICN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; eICN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina.

Pascual J, et al. Oral presentation (Abstract ID # 3805491) at the *European Society for Organ Transplantation Congress*; Barcelona, Spain; September 24-27, 2017

Los datos demográficos y basales de los pacientes

Estaban equilibrados entre los grupos

Grupo de análisis completo – M12

Parámetros	EVR + rICN (N = 1022)	AMF + eICN (N = 1015)
Edad (años), media (DE)	49,3 (14,11)	49,3 (14,52)
Hombre, n (%)	710 (69,5)	707 (69,7)
Raza, n (%)		
Caucásico	743 (72,7)	735 (72,4)
Asiático	136 (13,3)	157 (15,5)
Otras*	143 (14,0)	123 (12,1)
IMC (kg/m ²), media (DE)	25,6 (4,24)	25,6 (4,25)
Inducción, n (%)		
Basiliximab	849 (83,1)	843 (83,1)
GATc	171 (16,7)	171 (16,8)
Perdidos	2 (0,2)	1 (0,1)
Tiempo de isquemia fría (horas), media (DE)	8,4 (7,80)	8,4 (7,83)
Donante vivo	2.0 (2.43)	2.0 (2.93)
Donante Cadaver Criterios Estándar	14.5 (6.08)	14.8 (5.94)
Donante Cadaver Criterios Expandidos	15.5 (4.98)	14.7 (5.37)
Tipo de ICN utilizado, n (%)		
TAC	914 (89,4)	917 (90,3)
CsA	100 (9,8)	95 (9,4)

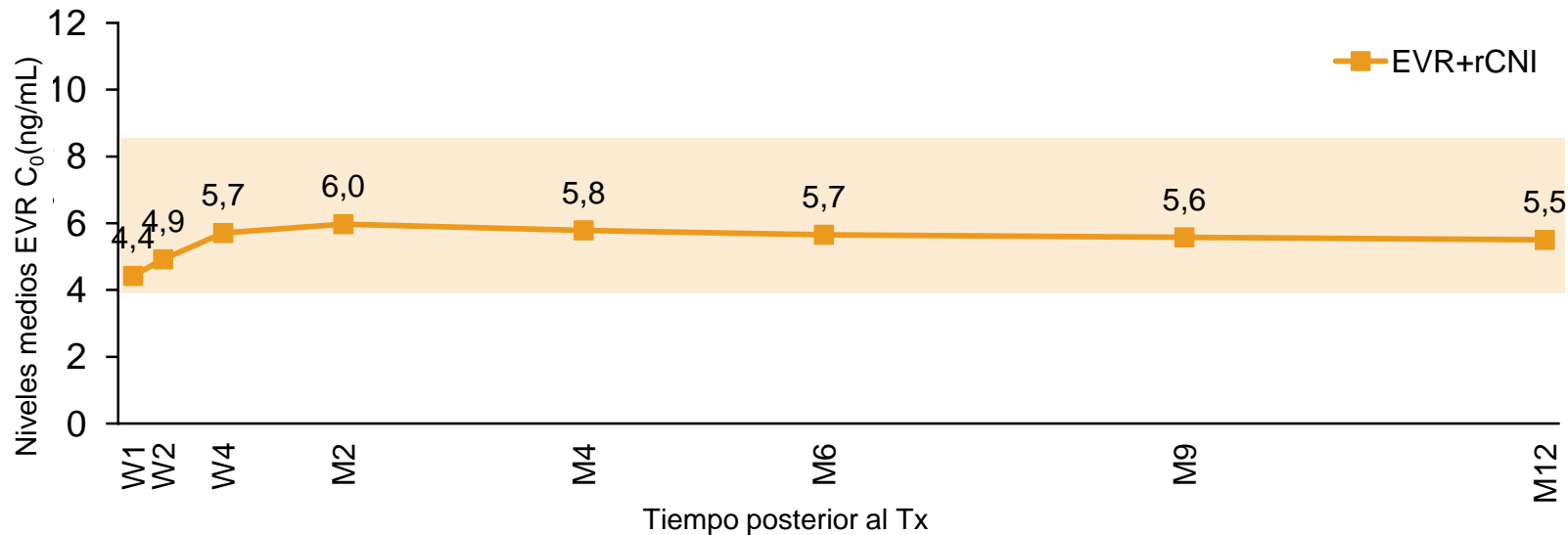
*Incluye raza negra y otras

IMC, índice de masa corporal; CsA, ciclosporina A; EVR, everolimus; M, mes; AMF, ácido micofenólico; rICN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; GATc, globulina antitimocítica de conejo; eICN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina; DE, desviación estándar; TAC, tacrolimus. Pascual J, et al. Oral presentation (Abstract ID # 3805491) at the *European Society for Organ Transplantation Congress*; Barcelona, Spain; September 24-27, 2017

Niveles medios de EVR a lo largo del estudio

Alto grado de cumplimiento

Grupo de análisis de seguridad, análisis on-treatment – M12



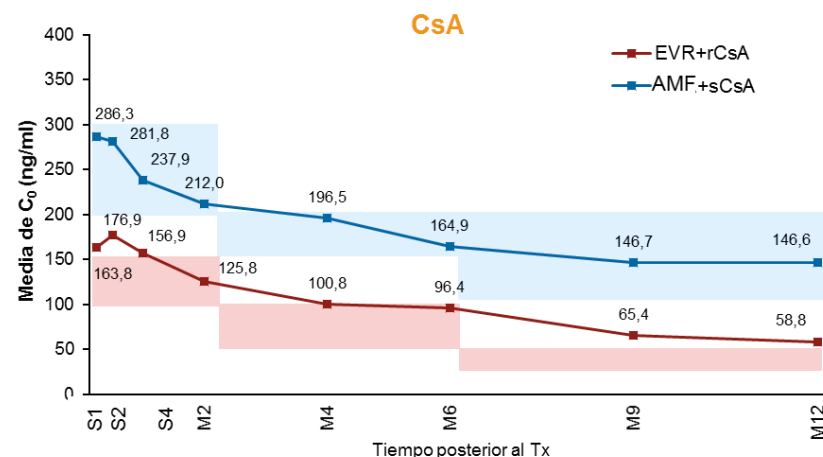
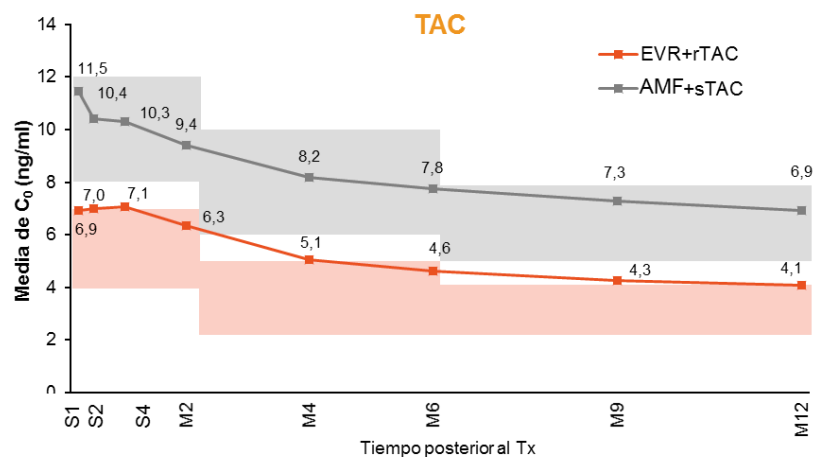
Target EVR C₀, 3-8 ng/mL

C₀, trough level; EVR, everolimus; M, month; rCNI, reduced-exposure calcineurin inhibitor; Tx, transplantation; W, week

La media de niveles valle de TAC y CsA a lo largo del tiempo

Era superior al límite superior del rango de referencia en EVR+rTAC y EVR+rCsA, respectivamente

Grupo de análisis de seguridad del análisis durante el tratamiento – M12



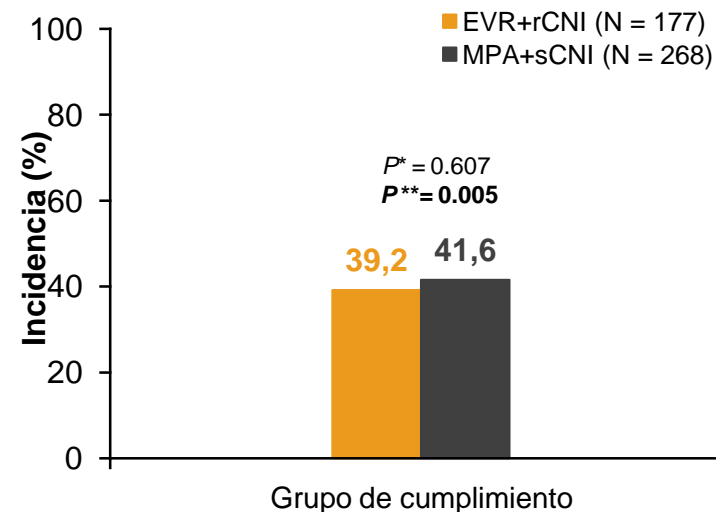
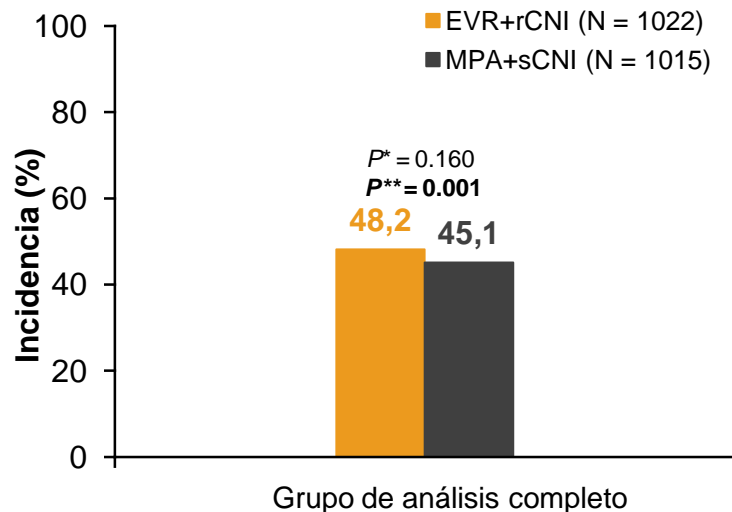
TAC C₀ (EVR + rTAC): D1 a ≤ M2: 4-7 ng/ml; M3 a ≤ M6: 2-5 ng/ml; M7 ≤ M24: 2-4 ng/ml; TAC C₀ (AMF + eTAC): D1 a ≤ M2: 8-12 ng/ml; M3 a ≤ M6: 6-10 ng/ml; M7 ≤ M24: 5-8 ng/ml;
 CsA C₀ (EVR + rCsA): D1 a ≤ M2: 100-150 ng/ml; M3 a ≤ M6: 50-100 ng/ml; M7 ≤ M24: 25-50 ng/ml; CsA C₀ (AMF+eCsA): D1 a ≤ M2: 200-300 ng/ml; M3 a ≤ M6: 150-200 ng/ml; M7 ≤ M24: 100-200 ng/ml
 C₀, nivel valle; CsA, ciclosporina A; D, día; EVR, everolimus; M, mes; AMF, ácido micofenólico; r/CN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; rCsA, exposición reducida a ciclosporina A; rTAC, exposición reducida a tacrolimus; e/CN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina; eCsA, exposición estándar a ciclosporina A; eTAC, exposición estándar a tacrolimus; TAC, tacrolimus; Tx, trasplante; S, semana.
 Pascual J, et al. Oral presentation (Abstract ID # 3805491) at the *European Society for Organ Transplantation Congress*; Barcelona, Spain; September 24-27, 2017

Variable de eficacia principal

EVR + rICN no era inferior a AMF + eICN

Análisis completo y grupo de cumplimiento – M12

Variable compuesta de TFGe < 50 ml/min/1,73 m² o tBPAR#



Grupo de análisis completo: EVR + rICN, N = 1022 y AMF + eICN, N = 1015; Grupo de cumplimiento: EVR + rICN, N = 177 y AMF + eICN, N = 268

Grupo de análisis completo: todos los pacientes aleatorizados y trasplantados. Se excluyeron los pacientes que habían sido mal aleatorizados debido a un error administrativo y no habían recibido ningún fármaco del estudio; grupo de cumplimiento: todos los pacientes del grupo de análisis completo que cumplían el tratamiento tanto con ICN como con el fármaco en investigación (EVR/AMF).

*p-valor para la prueba de no diferencia ([EVR + rICN] – [AMF + eICN] = 0); **el p-valor para la prueba de no inferioridad (margen de no inferioridad = 10 %) es para la prueba unilateral y debe compararse con el nivel de significación de 0,025; el p-valor de la interacción entre ICN y el tratamiento (EVR frente a AMF) a partir de un modelo de regresión logística era de 0,345.

#Variable comparada utilizando tasas de incidencias de datos sin procesar; imputación de valores perdidos de TFGe (MDRD4) : se asignó un valor de cero a los valores perdidos de pérdida del injerto; de lo contrario, se imputó utilizando el método de imputación múltiple y posteriormente se dicotomizó el valor de TFGe para derivar el componente de TFGe (MDRD4) < 50 ml/min/1,73 m²

ICN, inhibidor de la calcineurina; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; EVR, everolimus; M, mes; MDRD4, *Modification of Diet in Renal Disease* (fórmula con 4 variables); AMF, ácido micofenólico; rICN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; eICN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina; tBPAR, rechazo agudo confirmado por biopsia y tratado.

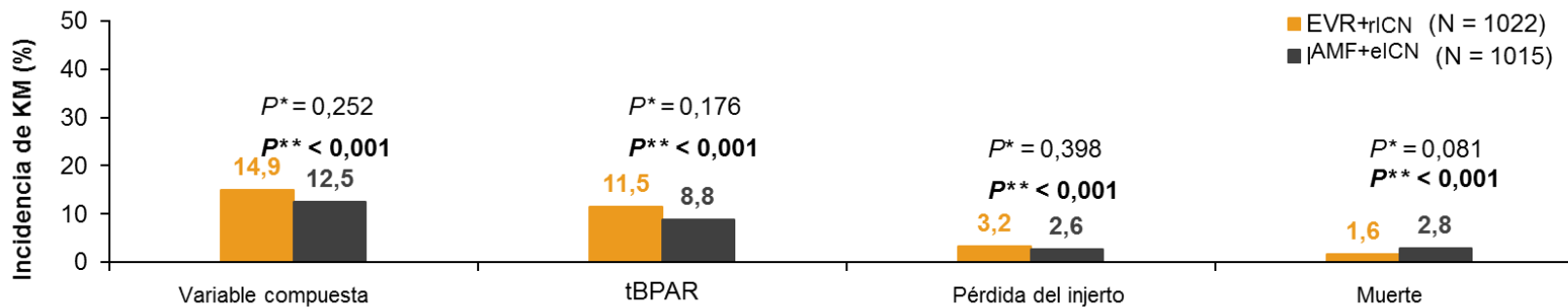
Pascual J, et al. Oral presentation (Abstract ID # 3805491) at the *European Society for Organ Transplantation Congress*; Barcelona, Spain; September 24-27, 2017

Otras variables de eficacia

Eran comparables entre los grupos

Grupo de análisis completo – M12

Combinación de tBPAR, pérdida de injerto o muerte y sus componentes



*p-valor para la prueba de no diferencia ((EVR + rICN) – [AMF + eICN] = 0); **el p-valor para la prueba de no inferioridad (margen de no inferioridad = 10 %) es para la prueba unilateral y debe compararse al nivel de significación de 0,025

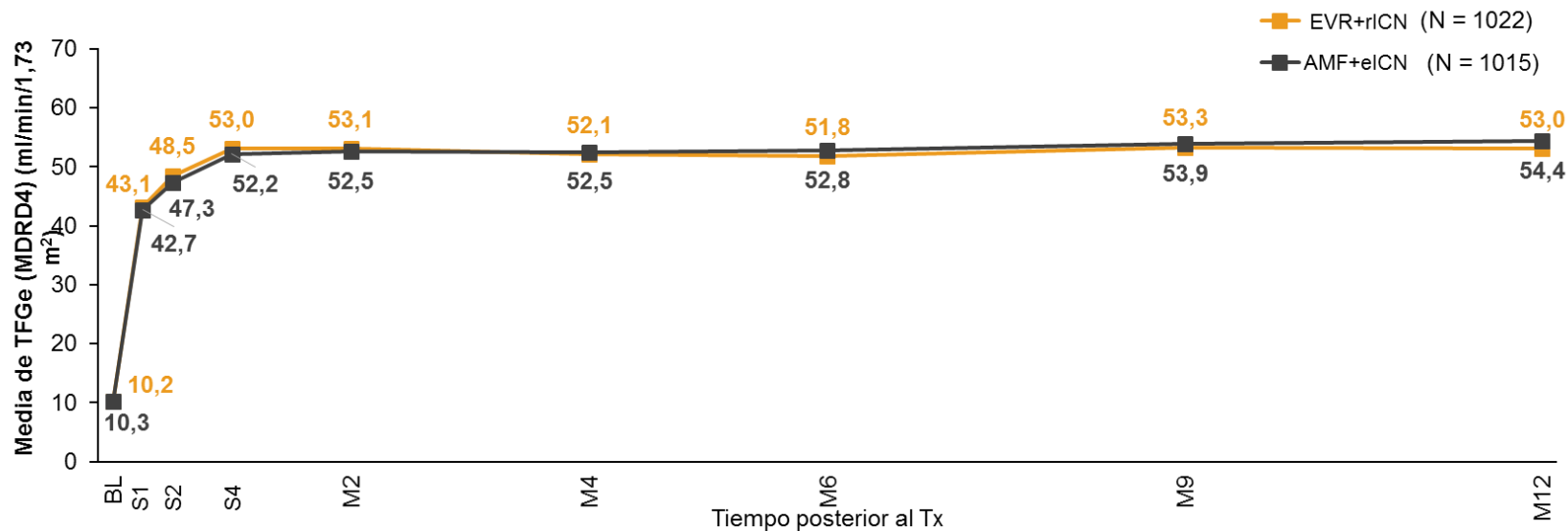
EVR, everolimus; KM, Kaplan–Meier; M, mes; AMF, ácido micofenólico; rICN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; eICN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina; tBPAR, rechazo agudo confirmado por biopsia y estudio

Presented at the 17th Annual Meeting of the European Society for Organ Transplantation (ESOT), Barcelona, Spain, September 24-27, 2017

La evolución de TFGe (formula MDRD4) a lo largo del tiempo

Era similar entre los grupos de EVR + rICN y AMF + eICN

Grupo de análisis completo – M12



- Diferencia media de TFGe en el M12: -1,39 (-3,29, 0,51) P=0.152

Imputación múltiple de datos perdidos de TFGe; media y EE de TFGe

Imputación de valores perdidos de TFGe (MDRD4): se asignó un valor de cero a los valores perdidos de pérdida de injerto; de lo contrario, se imputó utilizando el método de imputación múltiple.

BL, basal; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; EVR, everolimus; M, mes; MDRD4, *Modification of Diet in Renal Disease* (fórmula con 4 variables); AMF, ácido micofenólico; rICN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; eICN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina; EE, error estándar; Tx, trasplante; S, semana.

Pascual J, et al. Oral presentation (Abstract ID # 3805491) at the *European Society for Organ Transplantation Congress*; Barcelona, Spain; September 24-27, 2017

AEs

En general, tasa de acontecimientos comparables pero mayor tasa de discontinuación de la medicación de estudio en el grupo EVR+rCNI vs MPA+sCNI

Grupo de análisis de seguridad – M12

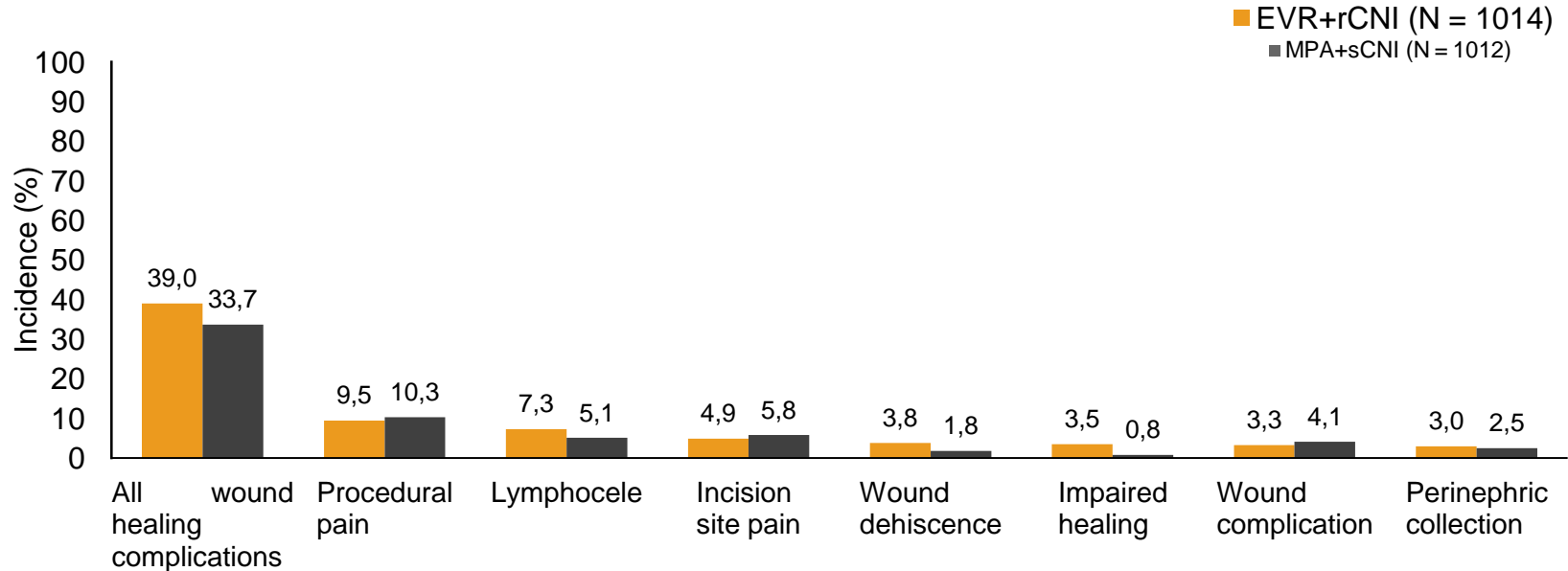
Preferred term, n (%)	EVR+rCNI (N = 1014)	MPA+sCNI (N = 1012)
Any AE/infection	993 (97.9)	984 (97.2)
Any notable event†	595 (58.7)	586 (57.9)
Non-fatal SAE/infection†	554 (54.6)	558 (55.1)
AE/infection leading to study medication discontinuation†	233 (23.0)	120 (11.9)
Death†	16 (1.6)	26 (2.6)
AEs of Interest		
Peripheral oedema	321 (31.7)	224 (22.1)
Urinary tract infection	236 (23.3)	260 (25.7)
Leucopenia	94 (9.3)	192 (19.0)
Increased blood creatinine	162 (16.0)	144 (14.2)
Hyperglycaemia	137 (13.5)	146 (14.4)
Diabetes mellitus	129 (12.7)	119 (11.8)
Proteinuria	128 (12.6)	57 (5.6)
Hyperlipidaemia	120 (11.8)	59 (5.8)

†Non-mutually exclusive data; notable events include death, non-fatal SAE/infection and AE/infection leading to study medication discontinuation
AE, adverse event; EVR, everolimus; M, month; MPA, mycophenolic acid; rCNI, reduced-exposure calcineurin inhibitor; SAE, serious adverse event; sCNI, standard-exposure calcineurin inhibitor

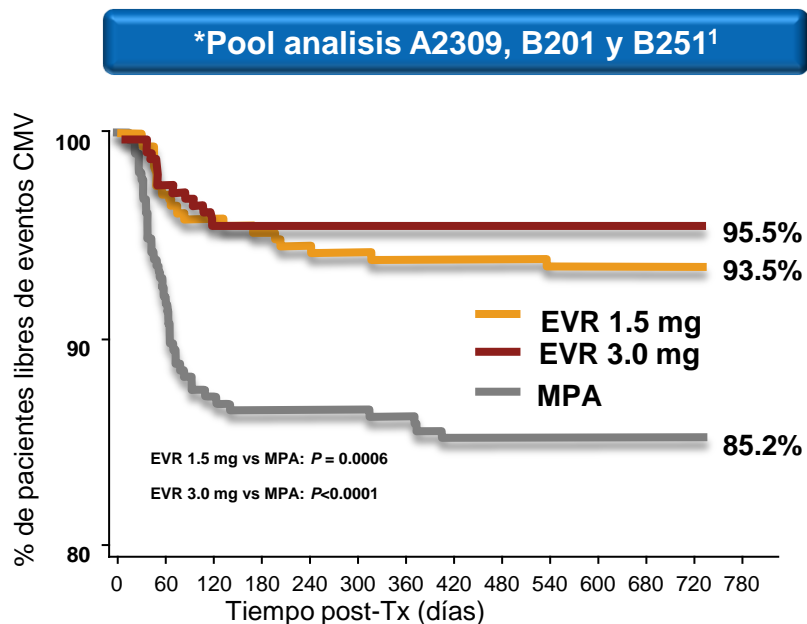
Complicaciones de la herida

En general, incidencias comparables entre grupos de tratamiento

Grupo de análisis de seguridad– M12



EVR de novo con rCNI demostró un menor riesgo de viremia CMV e infección/síndrome



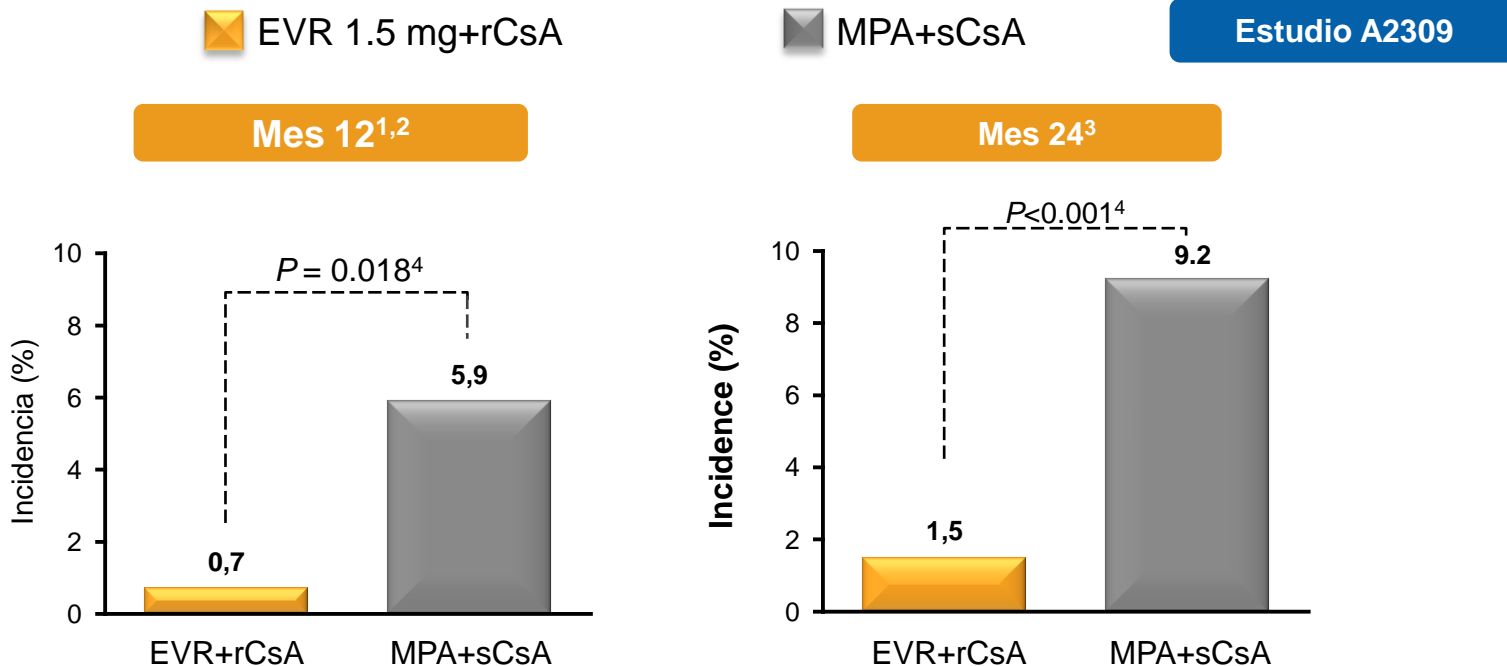
- CMV requiere de la activación de mTOR²
- EVR afecta la amplificación viral mediante la inhibición de vías críticas de la infección del CMV, señalización y replicación³
- Los pacientes tratados con EVR tienen una respuesta CMV-specific más robusta⁴
 - Expansión de linfocitos T circulantes:
 - CD8⁺ T cell
 - CD27⁻ CD8⁺ T cell
 - CD28⁻ CD4⁺ T cell
- Cuantitativamente mayor respuesta T contra el CMV

*without CMV prophylaxis

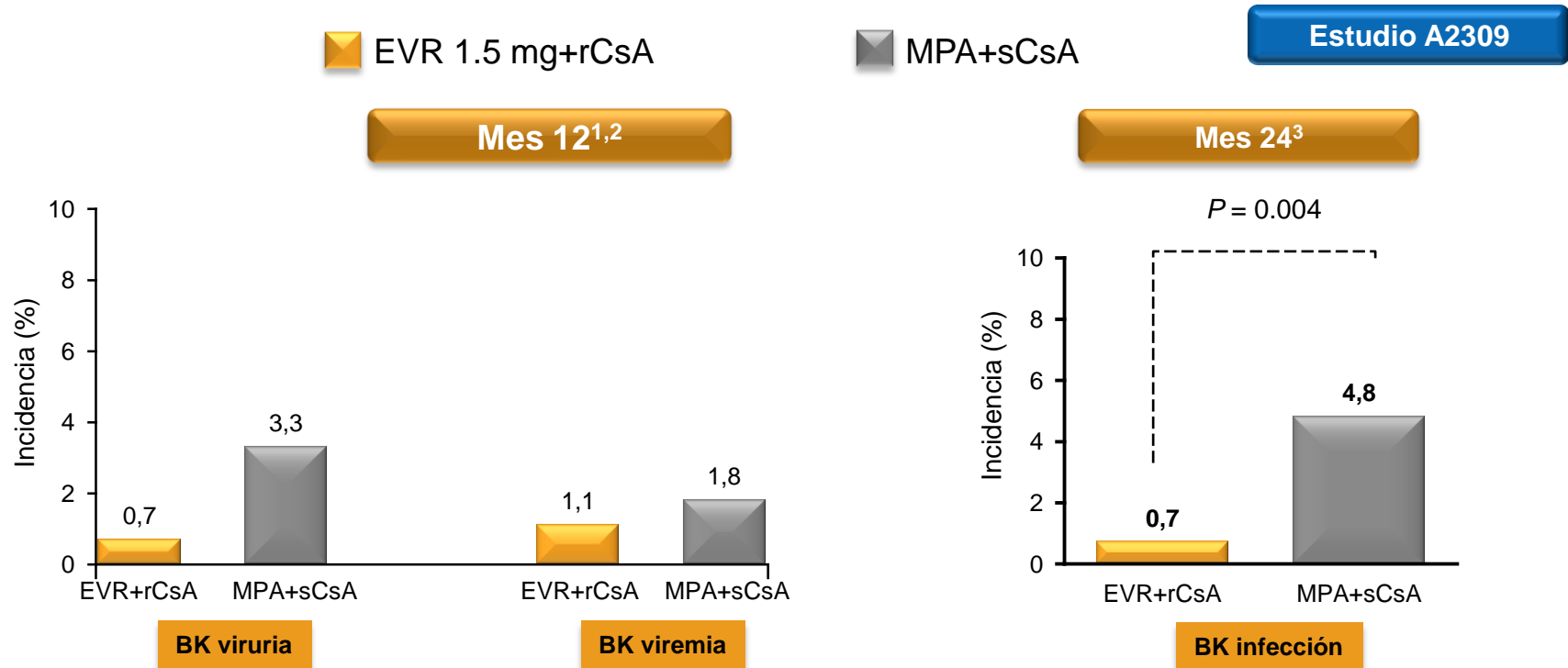
CMV, cytomegalovirus; CNI, calcineurin inhibitor; EVR, everolimus; MPA, mycophenolic acid; mTOR, mammalian target of rapamycin; Tx, transplantation

1. Brennan DC, et al. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2453-2462; 2. Moorman NJ, et al. *J Virol.* 2010;84(10):5260-5269; 3. Clippinger AJ, et al. *J Virol.* 2011;85(18):9369-9376; 4. Havenith SHC, et al. *Transplantation.* 2013; 95(1):184-191

EVR de novo con rCNI demostró una menor incidencia de infección por CMV



EVR de novo con rCNI demostró una menor incidencia de infección por virus BKV



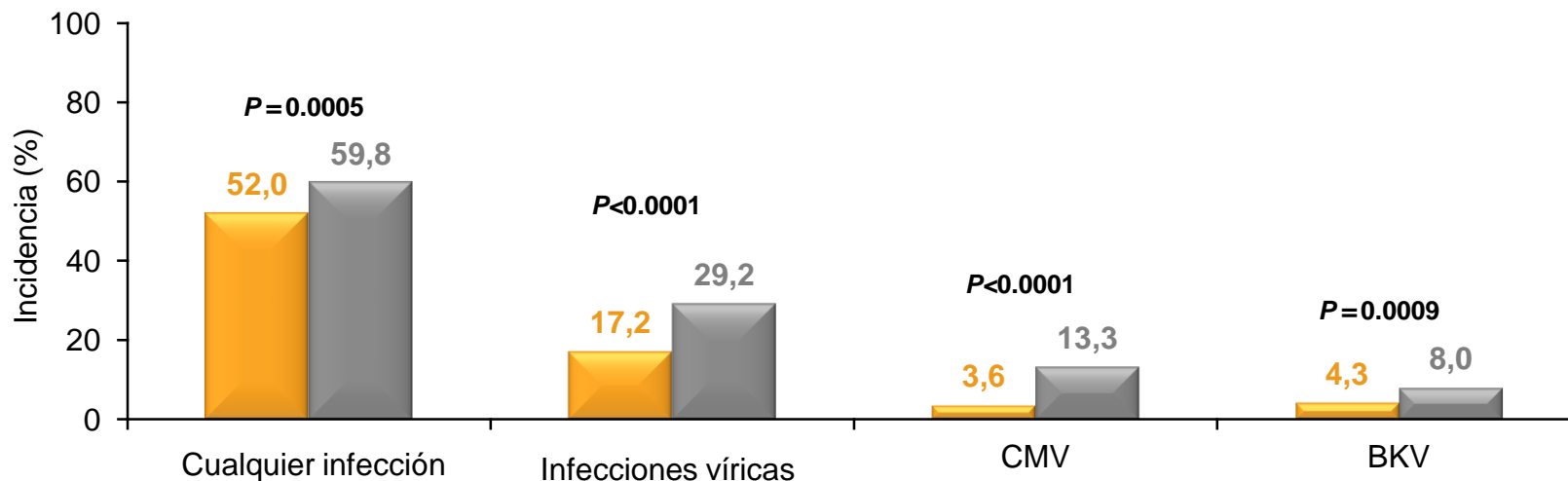
Infecciones ($\geq 5\%$ en cualquier grupo)

EVR + rICN ofrece protección frente a las infecciones víricas

Estudio TRANSFORM – 12m

Grupo de análisis de seguridad – M12

■ EVR+rCNI (N = 1014) ■ MPA+sCNI (N = 1012)



El diccionario utilizado es el de SNOMED.

Los términos preferentes de los microorganismos están ordenados alfabéticamente dentro de cada tipo de infección.

Un paciente con múltiples casos de una infección se contabiliza solo una vez en la categoría de infección.

Un paciente con múltiples infecciones en un mismo tipo de organismo se contabiliza solo una vez en la fila del total.

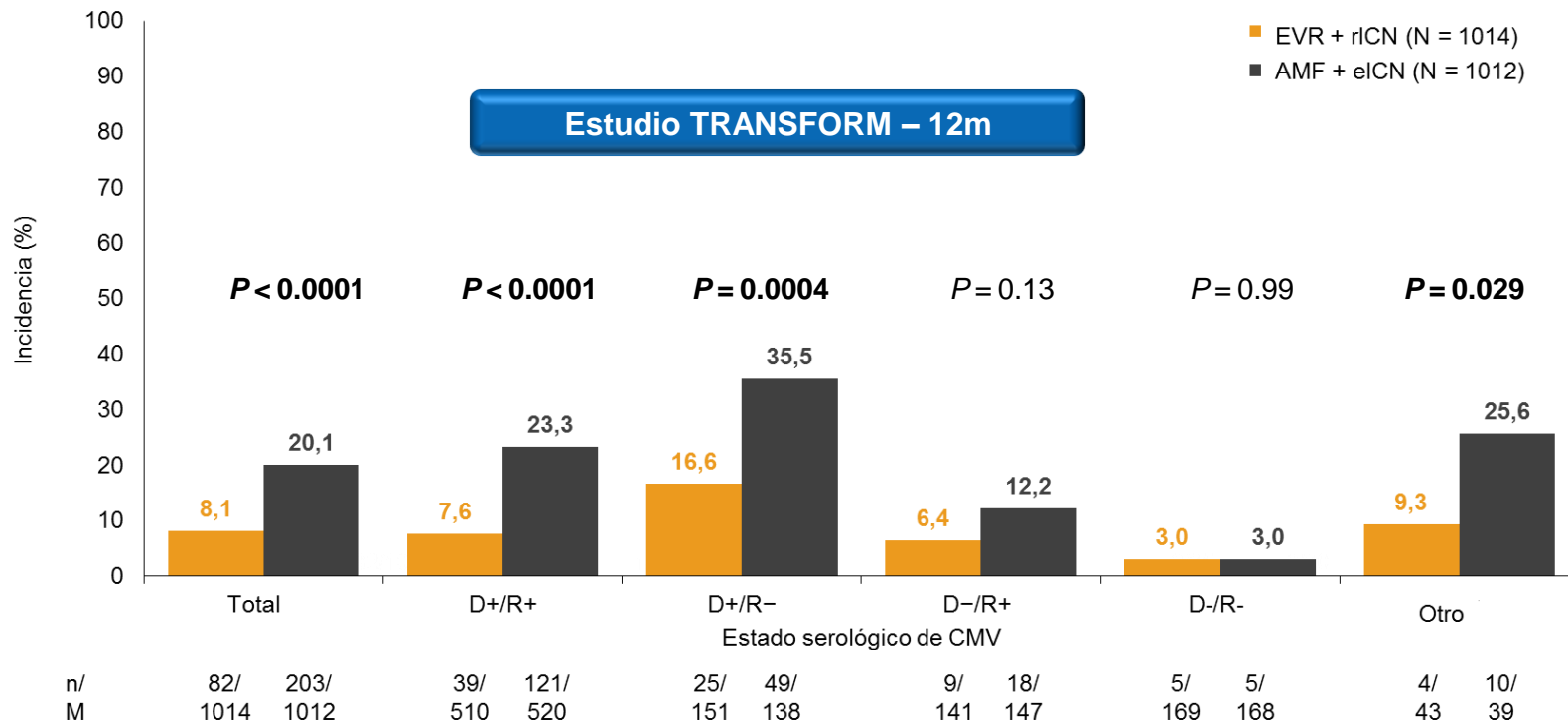
VBK, virus BK; CMV, citomegalovirus; EVR, everolimus; M, mes; AMF, ácido micofenólico; rICN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; eICN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina.

Cruzado JM, et al. Oral presentation (Abstract ID # 3809620) at the *European Society for Organ Transplantation* Congress; Barcelona, Spain; September 24-27, 2017

Acontecimientos de CMV por estado serológico basal

Baja incidencia de acontecimientos de CMV en pacientes que reciben EVR + rICN frente a AMF + eICN

Grupo de análisis de seguridad – M12

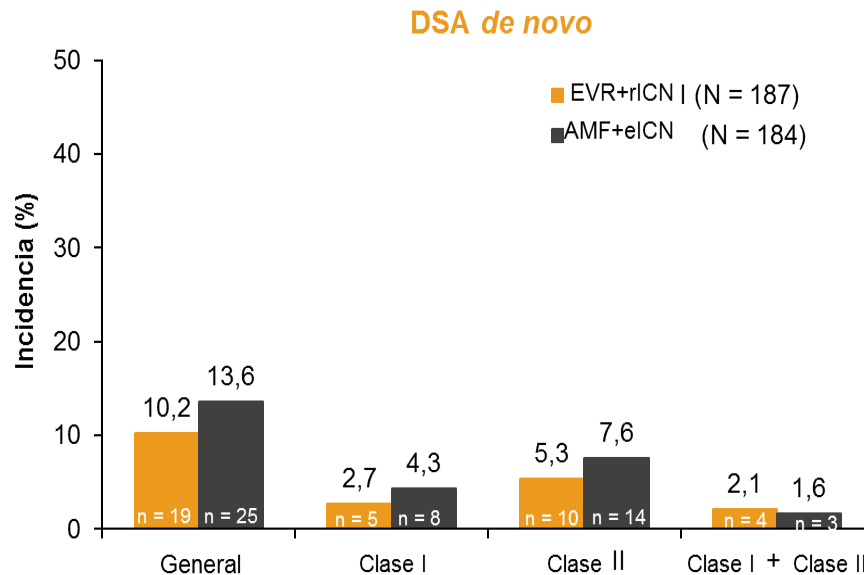


n es el número de acontecimientos; M es el número de pacientes evaluados para la variable CMV, citomegalovirus; D, donante; EVR, everolimus; R, receptor; rICN, exposición reducida al inhibidor de la calcineurina; eICN, exposición estándar al inhibidor de la calcineurina. Cruzado JM, et al. Oral presentation (Abstract ID # 3809620) at the *European Society for Organ Transplantation Congress*; Barcelona, Spain; September 24-27, 2017

DSA

DSA de novo numéricamente inferior en el grupo de EVR + rICN

Grupo de análisis de seguridad – M12



Resumen y conclusión

- En el grupo de EVR, la media de ICN C_0 era superior al rango de referencia durante el estudio.
- EVR + rICN no era inferior a AMF + eICN para
 - Variable principal de eficacia de TFGe < 50 ml/min/1,73 m² o tBPAR (diferencia, 3,2 %; IC al 95 %, -1,3 a 7,6; $P = 0,001$)
 - Variable secundaria de eficacia de tBPAR, pérdida de injerto o muerte (diferencia, 2,3 %; IC al 95 %, -1,7 a 6,4; $P < 0,001$)
- Baja incidencia general de tBPAR
- DSA *de novo* numéricamente inferior (10,2 % frente al 13,6 %) en los grupos de EVR + rICN frente a AMF + eICN
- Media comparable de TFGe (MDRD4) durante 12 meses entre los grupos de EVR + rICN y AMF + eICN
- Seguridad comparable entre los grupos. No se detectaron señales de seguridad nuevas.
- Menor incidencia de muerte en los grupos de EVR + rICN ($n = 16$, 1,6 %) frente a AMF + eICN ($n = 26$, 2,6 %).

Resumen y conclusión

Incidencia baja de infecciones con EVR + rICN frente a AMF + eICN

- En general, la incidencia comparable de AA y AAG en el grupo de EVR + rICN frente al de AMF + eICN. No se detectaron señales de seguridad nuevas.
- CMV bajo (3,6 % frente al 13,3 %) y tasas infección por VBK (4,3 % frente al 8,0 en el grupo de EVR + rICN frente al de AMF + eICN).
- Baja incidencia de acontecimientos de CMV en pacientes que reciben EVR + rICN frente a AMF + eICN independientemente del estado serológico en la basal.

Los resultados a los 12 meses del estudio TRANSFORM en 2037 RTxR *de novo* mostraron eficacia antirrechazo comparable y una menor incidencia de todos los tipos de infecciones víricas, incluida la infección por CMV y por VBK en el grupo de EVR + rICN frente al grupo de AMF + eICN.

Los resultados de los próximos 24 meses proporcionarían más información sobre la supervivencia y la funcionalidad del injerto, los subrogados de los resultados a largo plazo en TxR