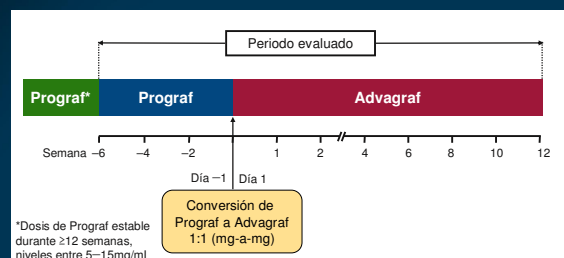


La conversión de tacrolimus dos veces al día (Prograf®) a una vez al día (Advagraf®) en receptores estables de trasplante hepático es sencilla y bien tolerada

Resultados de un ensayo multicéntrico IIIb

A.Valdivieso, E.Varo, J.Mir, I.Bilbao, V.Turrión-Sánchez
por el grupo de estudio internacional PMR-EC-11-05

Conversión de Prograf a Advagraf: Ensayo fase III multicéntrico, abierto, de conversión (N=112)



- Variable principal: cambio en el estado estacionario del aclaramiento de creatinina (Cockcroft–Gault) entre Prograf y Advagraf

Conversión de Prograf a Advagraf: Ensayo fase III multicéntrico, abierto, de conversión (N=112)

- Criterios de inclusión
 - Trasplante hepático realizado ≥ 12 meses antes de la conversión
 - Función hepática estable
 - Dosis de Prograf constante ≥ 12 semanas previas a la inclusión y durante las 6 semanas del estudio con Prograf
 - Niveles de Prograf en sangre entre 5-15 ng/ml ≥ 12 semanas previas a la inclusión y durante las 6 semanas del estudio con Prograf
 - No cambios en las dosis de las medicaciones inmunosupresoras concomitantes durante las 6 semanas del período de estudio con Prograf

Conversión de Prograf a Advagraf: Ensayo fase III multicéntrico, abierto, de conversión (N=112)

- Variable principal:
 - Cambio en el aclaramiento de creatinina (Cockcroft–Gault) entre Prograf y Advagraf
- Variabes secundarias:
 - Cambios producidos entre el día -1 y semana 12 en:
 - Tensión arterial
 - HbA1c
 - Bilirrubina total
 - SGPT/ALT y/o SGOT/AST
 - Frecuencia de episodios de rechazo agudo (biopsia)
 - Supervivencia paciente e injerto

Disposición de los pacientes del estudio

Receptores de injerto hepático estables

| Disposición de los pacientes | Pacientes N (%) |
|---|--------------------|
| Seleccionados | 112 (100.0) |
| Grupo de análisis por seguridad (SAF) | 112 (100.0) |
| Grupo de análisis completo (FAS) | 98 (87.5) |
| Grupo de análisis por-protocolo (PPS) | 80 (81.6) |
| Finalizaron | 96 (85.7) |
| Abandonos prematuros del estudio: Durante el tratamiento con Prograf | 16 (14.3) |
| Durante el tratamiento con Advagraf | 14 (12.5) |
| | 2 (1.8) |

- SAF: Todos los que reciben al menos 1 dosis de Advagraf, con cualquier dato disponible
- FAS: Todos los pacientes con al menos 1 dosis de Advagraf, con suficientes datos para el estudio de la variables principal
- PPS: Todos los FAS sin violaciones mayores del protocolo, con datos suficientes
 - Causas:
 - Cambio en dosis Prograf o Advagraf durante >7 d consecutivos
 - Incumplen criterios de inclusión/exclusión
 - Falta de cumplimiento con el régimen de ajuste de dosis de tacrolimus

Características demográficas de los pacientes

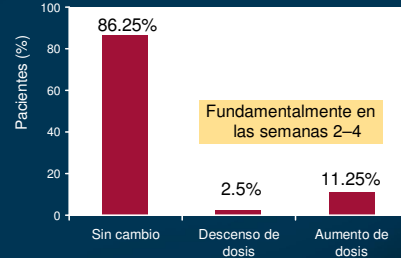
| Características demográficas y basales de los pacientes (PPS) | N=80 |
|---|-----------------|
| Edad media \pm desviación estándar (SD) (años) | 52.5 \pm 10.3 |
| Varones, n (%) | 58 (72.5) |
| Altura media \pm SD (cm) | 171.2 \pm 8.3 |
| Peso medio \pm SD (kg) | 82.2 \pm 16.4 |
| Órganos de donante cadáver, n (%) | 79 (98.8) |
| Número de trasplantes hepáticos, n (%) | |
| 1 | 78 (97.5) |
| 2 | 2 (2.5) |
| Tiempo medio desde el último trasplante \pm SD (meses) | 41.2 \pm 24.0 |

Conversión de Prograf a Advagraf:

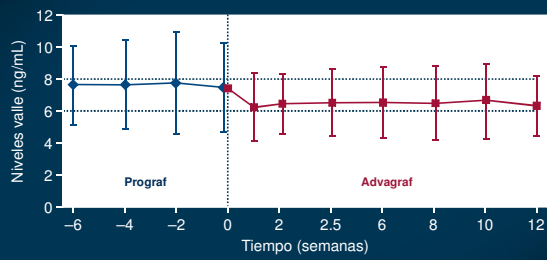
- Tras la conversión a Advagraf:
 - La concentración mínima de tacrolimus en sangre debía estar entre 5-15 ng/ml, igual que para Prograf
 - La dosis de Advagraf tenía que mantenerse constante, salvo si lo indicaban:
 - datos de toxicidad y/o disfunción del injerto
 - y/o concentraciones mínimas en sangre se desviaban >20% con respecto a la media de las concentraciones de Prograf

Cambios mínimos de dosis después de la conversión

- 86.3% de los pacientes no necesitó un cambio de dosis.
- Dosis media 0.05mg/kg/día

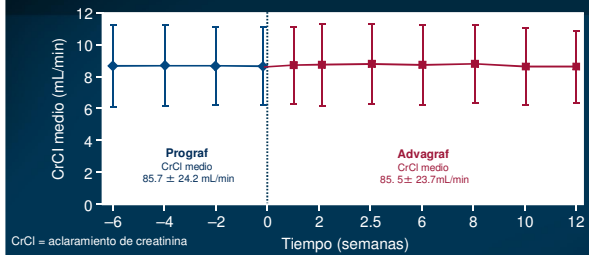


Niveles medios de tacrolimus mantenidos dentro del rango recomendado (6.2–7.7ng/mL)



- El mayor descenso del nivel es en la primera semana
- Niveles medios de tacrolimus: ~15% menor con Advagraf vs. Prograf
- Esta diferencia no ocasionó ningún rechazo agudo

Función renal estable a lo largo del ensayo



- Variable principal (diferencia relativa en la media del CrCl \pm SD): $0 \pm 6.19\%$
 - 95% CI (-1.4 a 1.3) dentro del margen de no inferioridad predeterminado de -10%
- Estos resultados demuestran la no inferioridad de Advagraf frente a Prograf

Boillot O, et al. Am J Transplant 2009;9(S2):535-6 [Abstract 1227]
Boillot O. Presented at ATC 2009; Boston, USA

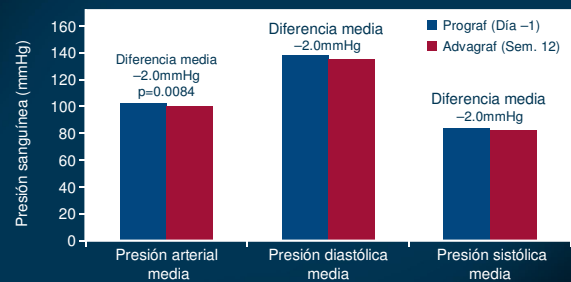
Incidencia de Efectos adversos

- Fue baja en ambos periodos
- Considerando que la fase de tratamiento con Advagraf fue más larga, los EAs fueron similares a los notificados durante la fase de Prograf

| EAs* relacionados con el tratamiento de especial interés, n (%) | Prograf (N=112) (6 semanas) | Advagraf (N=98) (12 semanas) |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| Alteraciones metabólicas/nutricionales Diabetes mellitus | 4 (3.6) 0 | 7 (7.1) 1 (1.0) |
| Infecciones | 4 (3.6) | 7 (7.1) |
| Hipertensión | 1 (0.9) | 4 (4.1) |
| Alteraciones gastrointestinales Diarrea | 2 (1.8) 2 (1.8) | 2 (2.0) 0 |
| Alteraciones hematológicas | 3 (2.7) | 0 |

- Ningún paciente abandonó por efectos adversos durante Advagraf, 2 abandonaron durante el Prograf
- 3 pacientes modificaron la dosis de Advagraf por efectos adversos y 1 con Prograf

Mejora de la presión arterial media después de la conversión a Advagraf



Boillot O, et al. Am J Transplant 2009;9(S2):535-6 [Abstract 1227]
Boillot O. Presented at ATC 2009; Boston, USA

Variables secundarias

- No hubo diferencias en el resto de variables evaluadas

| | HbAc1 | Bilirrubina total umol/L | SGPT/ALT (U/L) | SGOT/AST (U/L) |
|--------------------------------|-------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| Día -1 | 5.5 | 12.9 | 27.9 | 24.4 |
| Semana 12 | 5.5 | 13.2 | 29.4 | 25.1 |
| Diferencia entre las medias | 0.1 | 0.3 | 1.5 | 0.7 |

- No hubo ningún rechazo agudo ni con Advagraf ni con Prograf
- La supervivencia del paciente e injerto fueron del 100%

Advagraf en Conversión de Receptores de Injerto Hepático: Resumen

- La conversión de Prograf a Advagraf en receptores estables de injerto hepático es sencilla: 1:1 (mg:mg)
 - No se incrementa el riesgo de rechazo agudo
 - Se mantiene la función renal estable
 - Bien tolerada
- La mayoría de los pacientes (86.3%) no necesitó un ajuste de la dosis de Advagraf
 - La necesidad de ajuste de dosis ocurrió fundamentalmente en las semanas 2-4.