



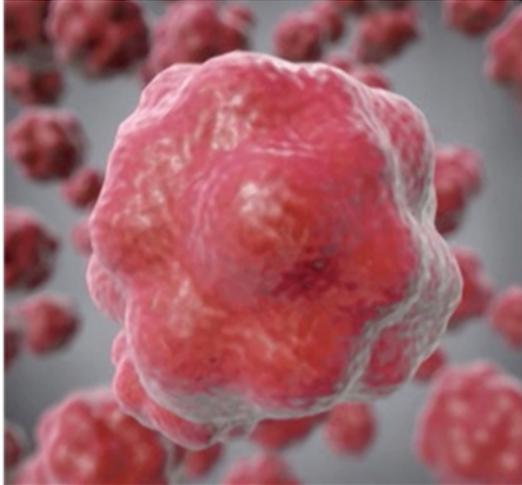
# **Efectividad de Envarsus® en la prevención del rechazo del trasplante de hígado: estudio post-autorización observacional prospectivo en condiciones de práctica clínica habitual**

## **ANÁLISIS INTERMEDIO**

ITXARONE BILBAO<sup>1</sup>, MIGUEL ANGEL GÓMEZ BRAVO<sup>2</sup>, ALEJANDRA OTERO<sup>3</sup>, LAURA LLADÓ<sup>4</sup>, JOSÉ LUIS MONTERO<sup>5</sup>,  
LUISA GONZÁLEZ-DIEGUEZ<sup>6</sup>, JAVIER GRAUS<sup>7</sup> y JOSÉ ANTONIO PONS<sup>8</sup>

Servicio Cirugía HepatoBiliar, Hosp. Vall Hebrón (Barcelona)<sup>1</sup>, Servicio Cirugía HepatoBiliar, Hosp. Virgen del Rocío (Sevilla)<sup>2</sup>, Servicio Hepatología, Complejo Hosp. A Coruña<sup>3</sup>, Servicio Cirugía HepatoBiliar, Hosp. de Bellvitge (Barcelona)<sup>4</sup>, Servicio Hepatología, Hosp. Reina Sofía (Córdoba)<sup>5</sup>, Servicio de Hepatología, Hosp. Central Univ. Asturias (Oviedo)<sup>6</sup>, Servicio de Hepatología, Hosp. Ramón y Cajal (Madrid)<sup>7</sup>. Servicio Hepatología, Hosp. Virgen Arrixaca (Murcia)<sup>8</sup>

# INTRODUCCIÓN: ENVARUSUS



**Conventional Drug**



**Nanocrystal Technology**



**MeltDose Technology**

- Diseñada para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco hidrosolubles<sup>1</sup>.
- La tecnología MeltDose<sup>®</sup> mejora la absorción del fármaco<sup>1,2</sup>.
- Mayor biodisponibilidad oral<sup>3</sup>.
- Absorción más distal donde la influencia del CYP3A5 es menor<sup>4</sup>

1.- MeltDose Technology by US Patent and Trade Office. US Patent No. 7,217,431

2.- Grinyó JM et al. Exp Rev Immunol 2014;10:1567-79

3.- Ficha Técnica Envarsus<sup>®</sup>

4.- Mercuri A et al. Intern J of Pharmaceutics 2016;515:271-80

# INTRODUCCIÓN

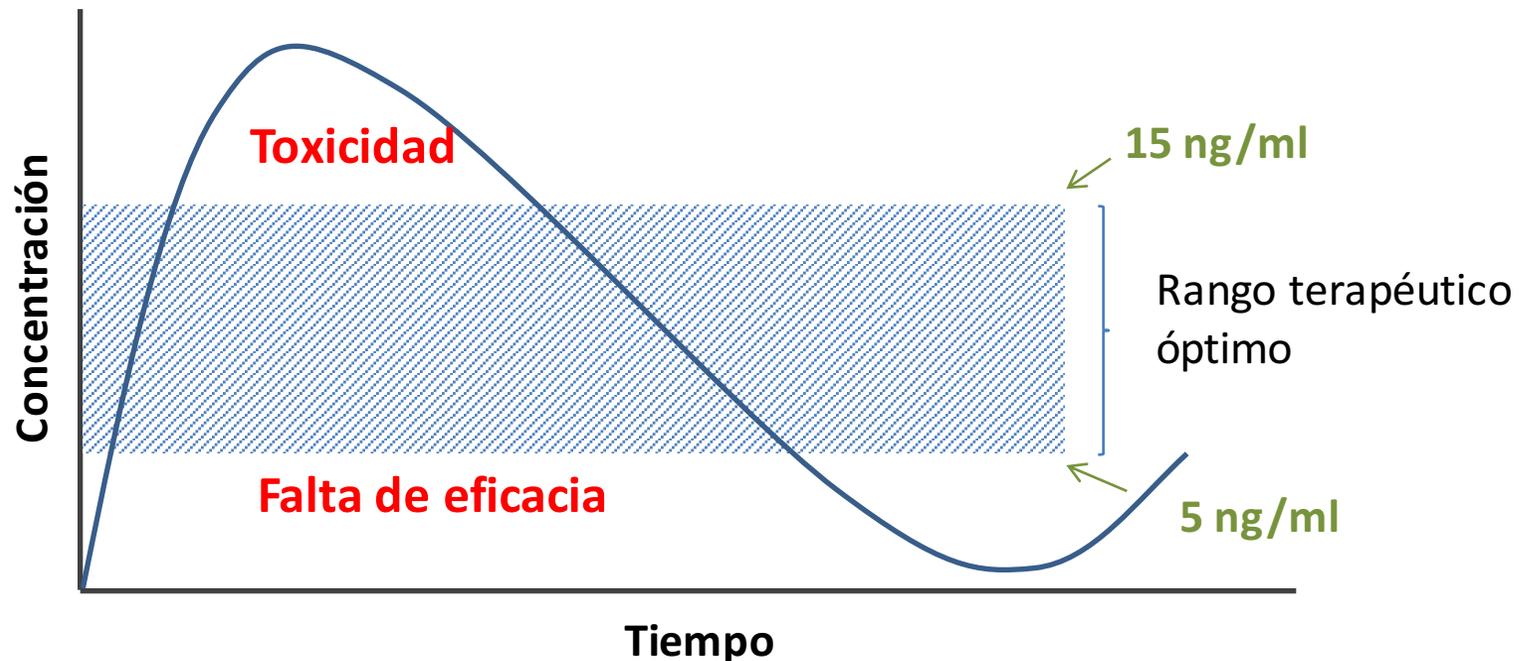
## Perfil PK Tacrolimus

Margen terapéutico estrecho



Riesgo

Toxicidad (infecciones, neoplasias,...)  
Falta de eficacia (rechazo trasplante)





# Justificación del estudio

- Ensayo clínico fase II, en trasplante hepático de novo comparando Envarsus vs Prograf, la biodisponibilidad es un 30% mayor con Envarsus (1)
- Ensayo clínico fase II en trasplante estable, de conversión de Prograf a Envarsus (2)
- Los estudios post-autorización para observar su comportamiento en práctica clínica habitual
- ESTUDIO PROSPECTIVO, MULTICENTRICO, COMPARATIVO de dos formulaciones de Tacrolimus
  - Envarsus
  - Advagraf

1.- DuBay DA, Teperman L, Ueda K, et al. Pharmacokinetics of Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Tablets vs Twice-Daily Capsules in de novo liver transplant. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2019

2. Alloway RR, Eckhoff DE, Washburn WK, Teperman LW. Conversion from twice daily tacrolimus capsules to once daily extended-release tacrolimus (LCP-Tacro): phase 2 trial of stable liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2014;20(5):564-575.

# Centros participativos y estado actual

## ESTUDIO FINANCIADO POR CHIESI

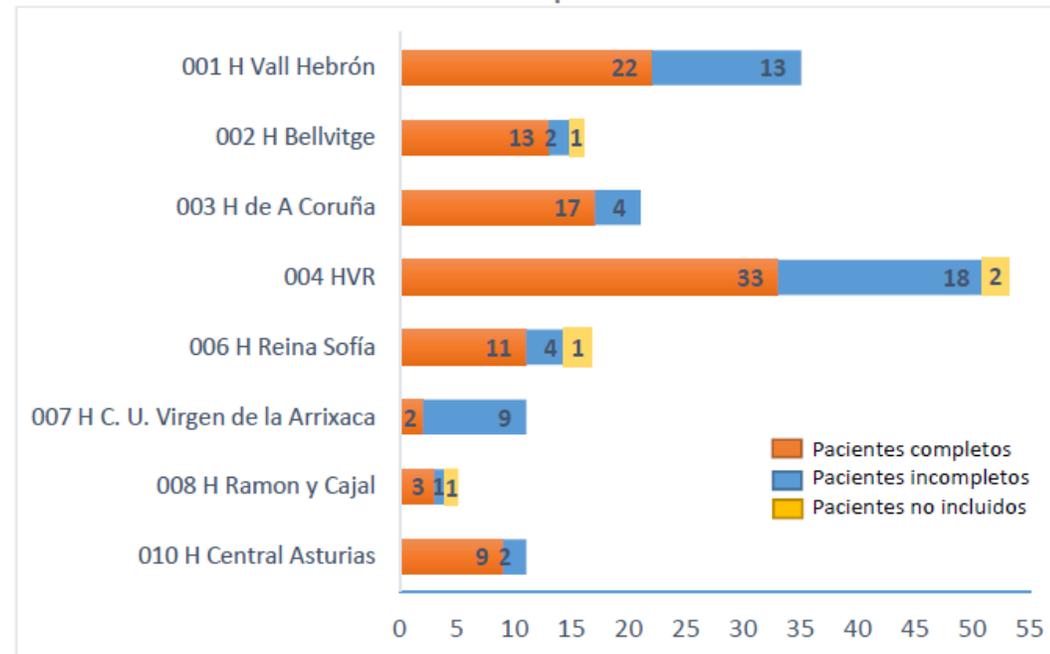
Newsletter nº 28, Octubre 2019



“Efectividad de Envarsus® en la prevención del rechazo del trasplante de hígado: estudio post-autorización observacional prospectivo en condiciones de práctica clínica habitual”

**Fin de seguimiento: DICIEMBRE.**  
**Objetivo: Completar las visitas del estudio pendientes**

Estatus de pacientes





# Objetivos del estudio

## Objetivo principal

Evaluar la efectividad de Envarsus® (% fracaso al tratamiento) y compararla con Advagraf® tras 12 meses de seguimiento post-trasplante hepático.

## Objetivos secundarios : Comparar entre los dos grupos

- Tasa de rechazo agudo (biopsia hepática) y tiempo hasta el primer episodio de rechazo
- Supervivencia del paciente y causas de mortalidad tras 12 meses de tratamiento
- Supervivencia del injerto y causas de pérdida de injerto tras 12 meses de tratamiento
  
- Tasa de disfunción primaria del injerto, disfunción precoz y tardía del injerto
- Incidencia de insuficiencia renal
- Incidencia de efectos adversos
- Incidencia de retiradas o interrupción del estudio al año postrasplante
- Medicación inmunosupresora concomitante para cada tratamiento

# Criterios de Selección

## Criterios de inclusión

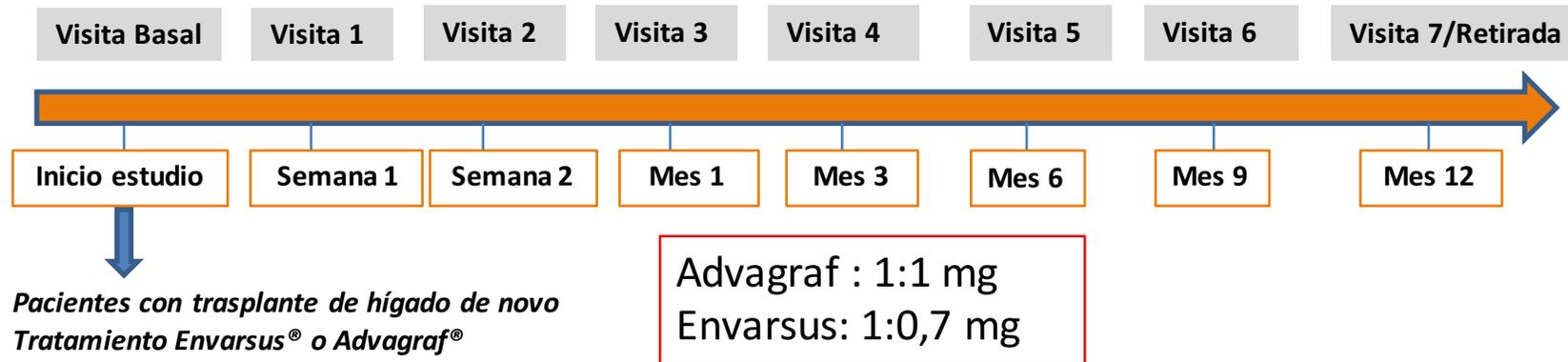
- ✓ Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos
- ✓ Pacientes que han recibido un trasplante hepático *de novo*
- ✓ Pacientes que comiencen una terapia inmunosupresora con Prograf® y cambien a Envarsus® o Advagraf® entre los 3 y 5 días postrasplante ® con o sin tratamiento con esteroides o mofetil micofenolato
- ✓ Pacientes que firmen el consentimiento informado para participar en el estudio

## Criterios de exclusión

- Receptores de cualquier otro tipo de TOS, médula ósea o células madre
- **Receptores de hígado de un donante con parada cardíaca**
- Receptores de donante vivo hepático
- Receptores de TOS múltiple o trasplante combinado hígado-riñón/ Retrasplantes de hígado
- **Insuficiencia renal preTx (creatinina preTx >1,5 mg/dl / MDRD <60 ml/min /necesidad diálisis)**
- Resultado positivo para HIV
- Receptores de trasplantes ABO incompatible
- 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 (hepatocarcinoma), hepatocarcinoma con criterios de Milán en el momento de la entrada en lista de trasplante o tumores cutáneos no melanoma
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los fármacos del estudio o sus excipientes
- Pacientes embarazadas o mujeres lactantes
- Pacientes que consumen drogas o abusan del alcohol (consumo de riesgo o peligroso)
- Impedimento físico o contraindicación que les impida ser tratados con Envarsus® o Advagraf®
- Que no hayan comenzado el tratamiento inmunosupresor con Prograf®
- Presentan cualquier patología que, a criterio del IP, pueda impedir la participación adecuada en el estudio
- Participación en otro ensayo clínico
- Pacientes que no comprendan el propósito y riesgos del estudio o no quieran seguir el protocolo del estudio

# Diseño del estudio

8 centros participantes	
Tamaño muestral:	168 pacientes <ul style="list-style-type: none"> <li>• ~50% pacientes que reciben <i>Envarsus</i><sup>®</sup></li> <li>• ~50% pacientes que reciben <i>Advagraf</i><sup>®</sup></li> </ul>
Timelines:	FPFV: Septiembre 2016 LPLV: Diciembre 2019 Cierre de la base de datos: Enero 2020 Actualmente: pacientes continúan en seguimiento



**ESTE ANÁLISIS INTERMEDIO CORRESPONDE A LOS PACIENTES QUE A FECHA DE ENERO 2019 HABÍAN COMPLETADO EL SEGUIMIENTO: 74 PACIENTES**

# Resultados : Características basales

Características basales	Envarsus (n=38)	Advagraf (n=36)	p-valor
Edad (media, años)	56.9	55.4	0.888
Género (% hombres)	68.4	75.0	0.530
Raza (% caucásica)	100	97.2	0.486
Hábito tabáquico (% fumador/exfumador)	63.1	66.7	
Hábito alcohólico (% ex-bebedor)	57.9	61.1	0.778
Antecedentes de diabetes (%)	 34.2	19.4	0.153
Motivo del trasplante hepático (%*)			
Colestasis crónica	5.3	11.1	0.424
Cirrosis de origen no biliar	89.5	83.3	0.510
Insuficiencia hepática aguda	0	0	-
Tumores hepáticos	 60.5	36.1	<b>0.036</b>
Alteraciones congénitas	5.3	2.8	>0.999
Otras causas (Budd-Chiari, parasitosis, otras)	2.6	2.8	>0.999
Edad donante (media)	58.7	60.8	0.529
Esteatosis (sí: <30%, 30-60%)	34.5, 6.9	29, 12.9	0.801
Tiempo de isquemia fría / caliente (media, minutos)	345,9 / 46,7	349,1 / 39,8	0,634 / 0,473
Perfusión intraoperatoria (sí, %)	36,8	38,9	-
Estancia en UCI (media, días)	3.6	4.6 	<b>0.045</b>
Tiempo desde el Tx hasta el inicio de Envarsus/Advagraf (media, días)	5.5	5.7	0.982
Inducción con basiliximab/timoglobulina (%)	34.2	38.9	0.676

\*: Multirrespuesta, los porcentajes no tienen por qué sumar el 100%



# Resultados : Objetivo principal

- Incidencia de **fracaso al tratamiento durante los primeros 12 meses post-trasplante**
- **Fracaso al tratamiento:** definido como la aparición de algunas de las siguientes situaciones:
  - rechazo agudo o
  - pérdida del seguimiento del paciente o
  - muerte, o
  - disfunción del hígado trasplantado

	Envarsus	Advagraf	p-valor
Fracaso al tratamiento (n, %)	13 (36.1%)	8 (23.5%)	0.251
Rechazo agudo	11	4	0.055
Pérdida de seguimiento	0	0	NA
Muerte paciente	1	1	>0.999
Disfunción del hígado trasplantado	3	4	0.705
Pérdida del injerto	0	0	NA

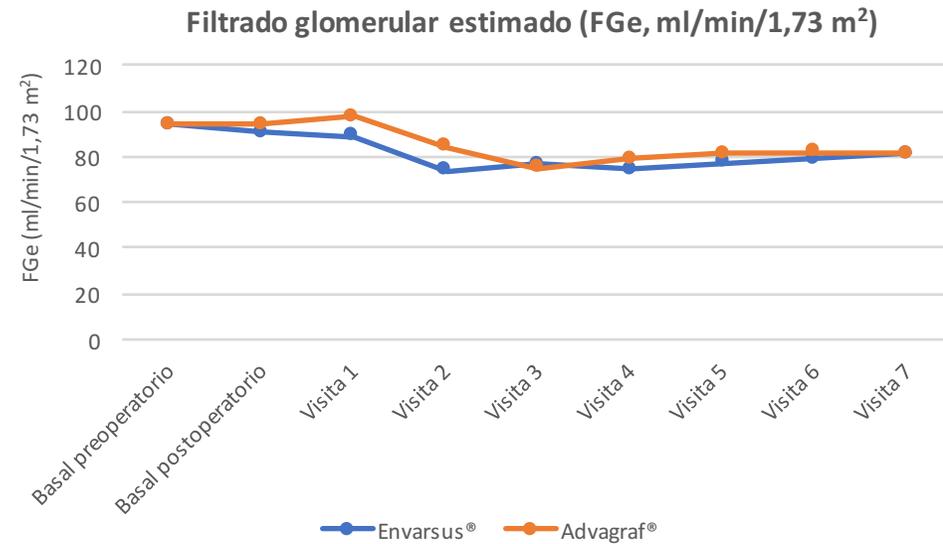
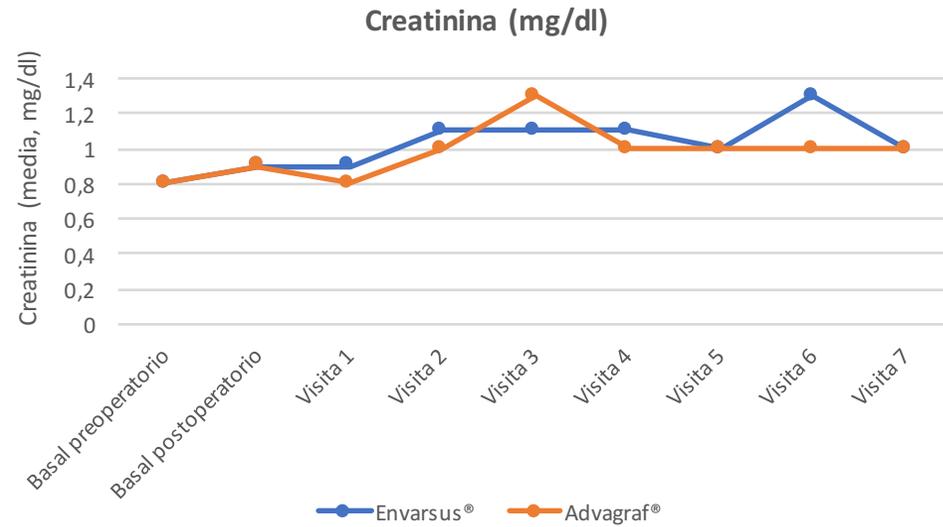
# Resultados : Rechazos

	Envarsus	Advagraf
Inicio estudio	N=38	N=36
Solo Tac	2 (5,2%)	-
Tac + ST	2 (5,2%)	2 (5,6%)
Tac + MMF	-	1 (2,8%)
Tac + ST + MMF	21 (55,2%)	19 (53%)
Bax + Tac +ST	3 (7,9%)	2 (5,6%)
Bax + Tac + MMF	1 (2,6%)	1 (2,8%)
Bax + Tac + ST + MMF	9 (23,6%)	11 (30,5%)
Fin estudio	N=35	N=31
Solo Tac	9 (25,7%)	7 (22,6%)
Tac + ST	-	1 (3,2%)
Tac + MMF	21 (60%)	21 (68%)
Tac + Ever	4 (11,4%)	2 (6,4%)

	Envarsus	Advagraf
	N=38	N=36
Tiempo hasta rechazo		
Media (días)	78	140
Mediana (días)	33	116
Tipo de rechazo	11	4
Borderline	1	0
IA	1	2
IB	1	0
IIA	2	0
IIB	1	0
Indeterminado	5	2



# Resultados : Función renal

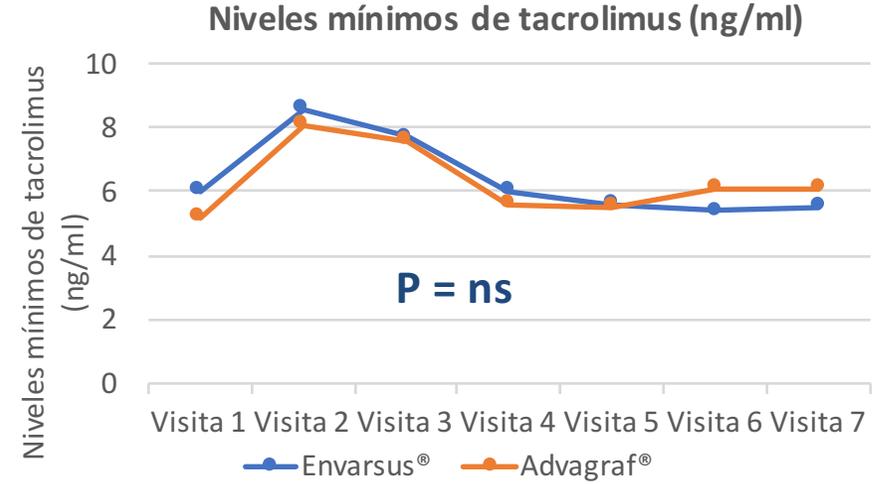
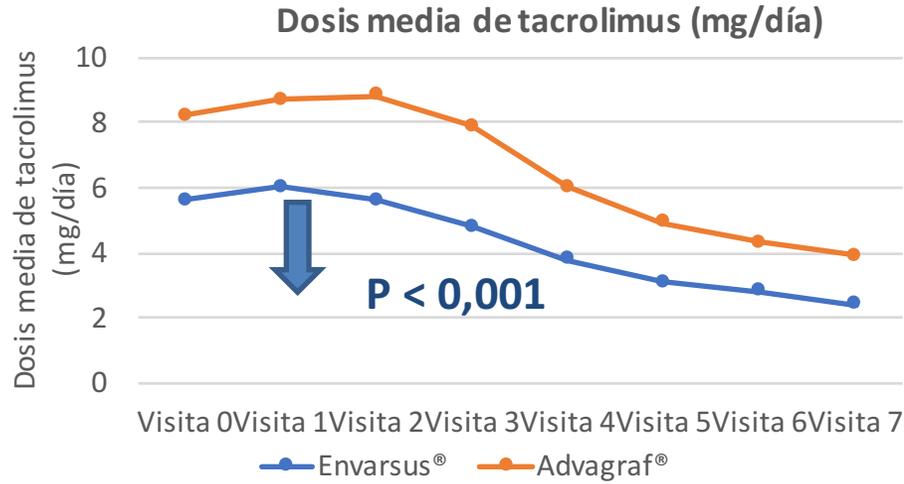


Sin diferencias significativas en todas las comparaciones entre tratamientos en cada visita ( $p > 0.05$ )

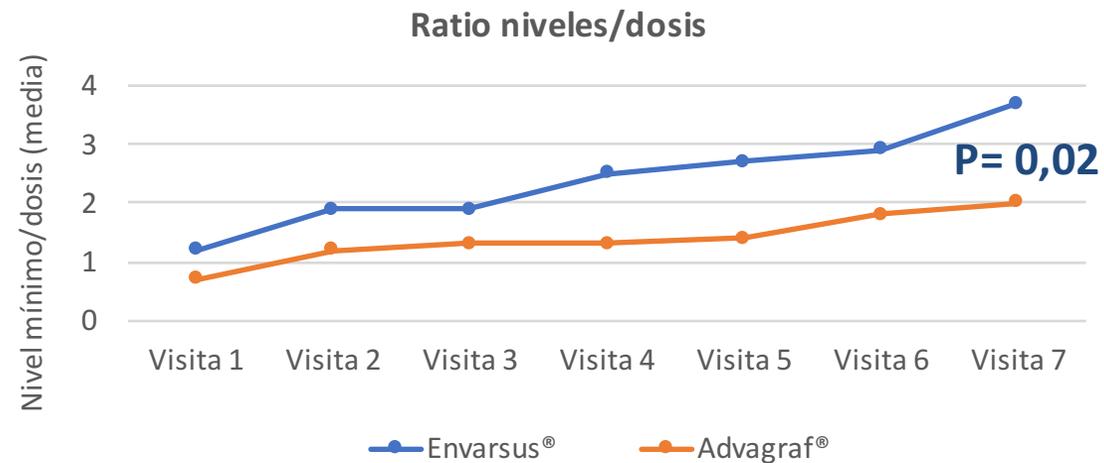
# Resultados : Reacciones adversas

		Envarsus N = 38	Advagraf N = 36
Hipertensión arterial		10 (26,3%)	5 (14%)
Diabetes Mellitus		5 (13,1%)	3 (8,3%)
Dislipemia		-	2 (5,6%)
Anemia		1 (2,6%)	1 (2,8%)
Hiperkaliemia		1 (2,6%)	1 (2,8%)
Infección CMV		4 (10,5%)	9 (25%)
	Trastornos totales	14 (36,8%)	11 (30,5%)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	2 (5,2%)	2 (5,6%)
	Temblor	7 (18,4%)	5 (14%)
	Mioclónicas	1 (2,6%)	-
	Parestesias	2 (5,2%)	1 (2,8%)
	Agitación/Desorientación	1 (2,6%)	1 (2,8%)
	Convulsiones	-	3 (8,3%)
	Otra neurotoxicidad	2 (5,2%)	1 (2,8%)
Recurrencia enfermedad de base		1 (2,6%)	1 (2,8%)
Suspensión temporal tratamiento	Efectos adversos	7 (18,4%)	4 (11,1%)
	Niveles excesivos	2	2
	Decisión investigador	3	2
Suspensión definitiva tratamiento		2	-
		1 (2,6%)	3 (8,3%)
Abandono de estudio		3 (7,9%)	5 (13,9%)

# Resultados : Biodisponibilidad



## Reducción de dosis Envarsus vs Advagraf (- 38.4%)





# Conclusión

A falta de los resultados definitivos,  
Envarsus es un fármaco eficaz y seguro  
en el trasplante hepático de novo.

Presenta un perfil farmacocinético diferente  
que le confiere mayor biodisponibilidad.