

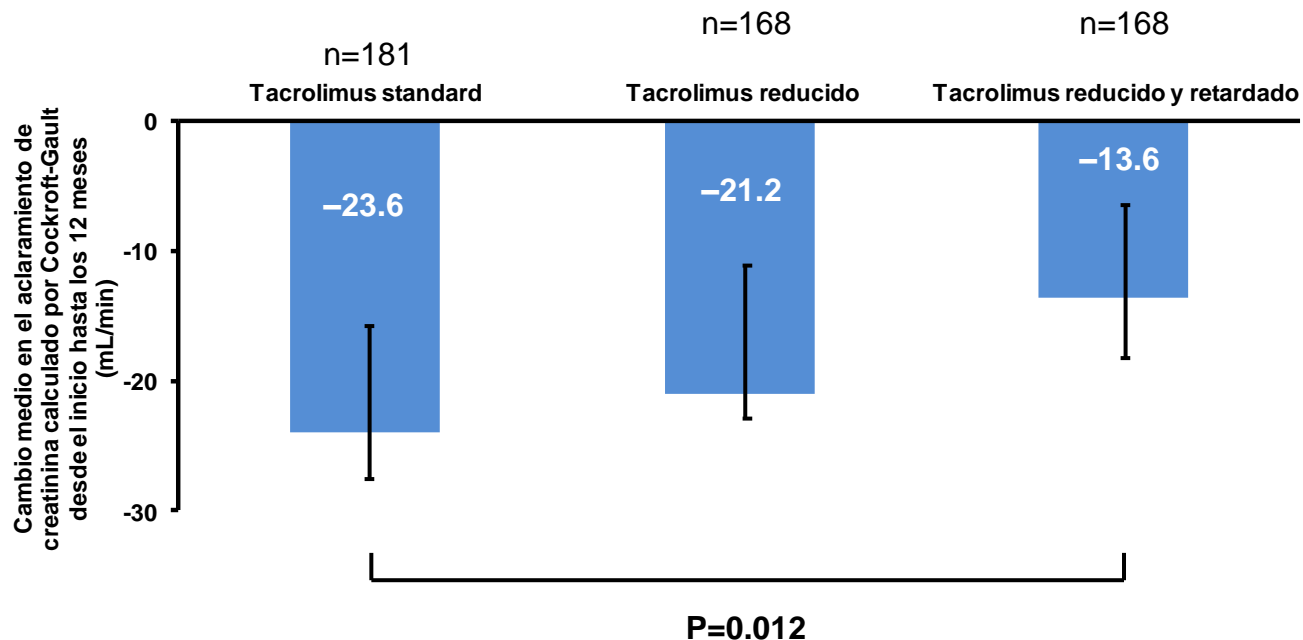
PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL CON INMUNOSUPRESIÓN BASADA EN TACROLIMUS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN TRASPLANTE HEPÁTICO DE NOVO: ESTUDIO DIAMOND

Joan Fabregat¹, Miquel Navasa², Alejandra Otero³, Ramón Charco⁴, Trinidad Serrano⁵, Rafael Barcena⁶, Valentín Cuervas Mons⁷ Enrique Moreno⁸

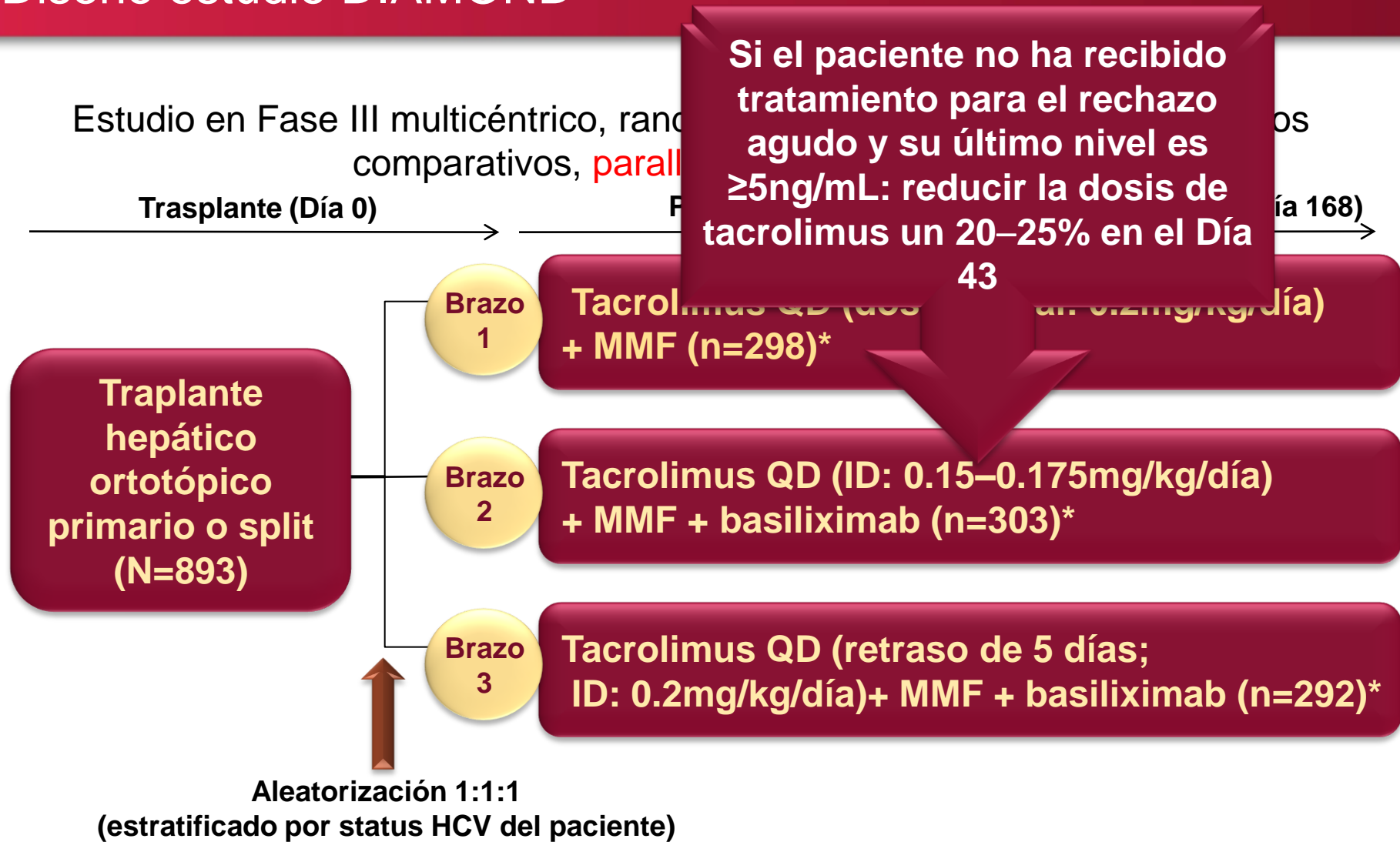
H. Bellvitge, Barcelona, 2H. Clinic i Provincial, Barcelona 3C.H.U.A Coruña, a Coruña; 4 H. Vall d'Hebrón, Barcelona; 5 H. Lozano Blesa, Zaragoza; 6H. Ramón y Cajal, 7 H. Puerta de Hierro, Madrid; 8 h. 12 de Octubre, Madrid

Función renal significativamente mejor en el brazo con ICN reducido y retardado

Estudio ReSpECT: ensayo prospectivo y randomizado de regímenes con tacrolimus y/o MMF en 517 receptores *de novo* trasplantados hepáticos



Diseño estudio DIAMOND



*0mg to 1000mg IV bolus corticosteroid (pre-, intra-, or post-op) on Day 0

Criterios de inclusión/exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Edad ≥18 años	Trasplante multiorganico o un trasplante previo. Injerto auxiliar o hígado bio-artificial. Injerto ABO incompatible. Organo de donante a corazon parado.
Trasplante hepatico primario ortotopico o split	En tratamiento con corticoides sistemicos
Test de embarazo negativo No en lactancia Compromiso de mantener control de natalidad durante el estudio (mujeres)	Neoplasia anterior al trasplante. Pacientes con hepatocarcina pueden ser incluidos <ul style="list-style-type: none"> • ≤3 nodulos • todos los nodulos <5cm • Ni metastasis o invasion vascular del tumor
Comprender el proposito y riesgos del estudio Firmar consentimiento informado.	Infeccion sistematica que requiera tratameinto (excepto VHC). Procesos infecciosos no controlados, diarreas graves, vomitos, malaabsorcion intestinal o ulcera peptica activa
	Paciente o donante HIV positivo

Análisis primario y secundario a las 24 semanas

Objetivo primario



Función renal medida por eGFR (MDRD4)

Objetivos secundarios



Objetivo de eficacia compuesto:

- Pérdida del injerto (re-trasplante o muerte)
- BCAR

Rechazo agudo y BCAR

Variables de seguridad

Motivos de retirada (SAF)

n (%)	Brazo 1 (n=289)	Brazo 2 (n=291)	Brazo 3 (n=277)
Abandono del estudio	83 (28.7)	89 (30.6)	70 (25.3)
Efectos Adversos	58 (20.1)	71 (24.4)	44 (15.9)
Re-transplantate	11 (3.8)	6 (2.1)	7 (2.5)
Medicacion no permitida	8 (2.8)	3 (1.0)	6 (2.2)
Fallo de Inclusion	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)
Retirada de consentimiento.	3 (1.0)	0	2 (0.7)
Perdida de seguimiento	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Violacion del protocolo	1 (0.3)	0	4 (1.4)
Otros	1 (0.3)	6 (2.1)	6 (2.2)

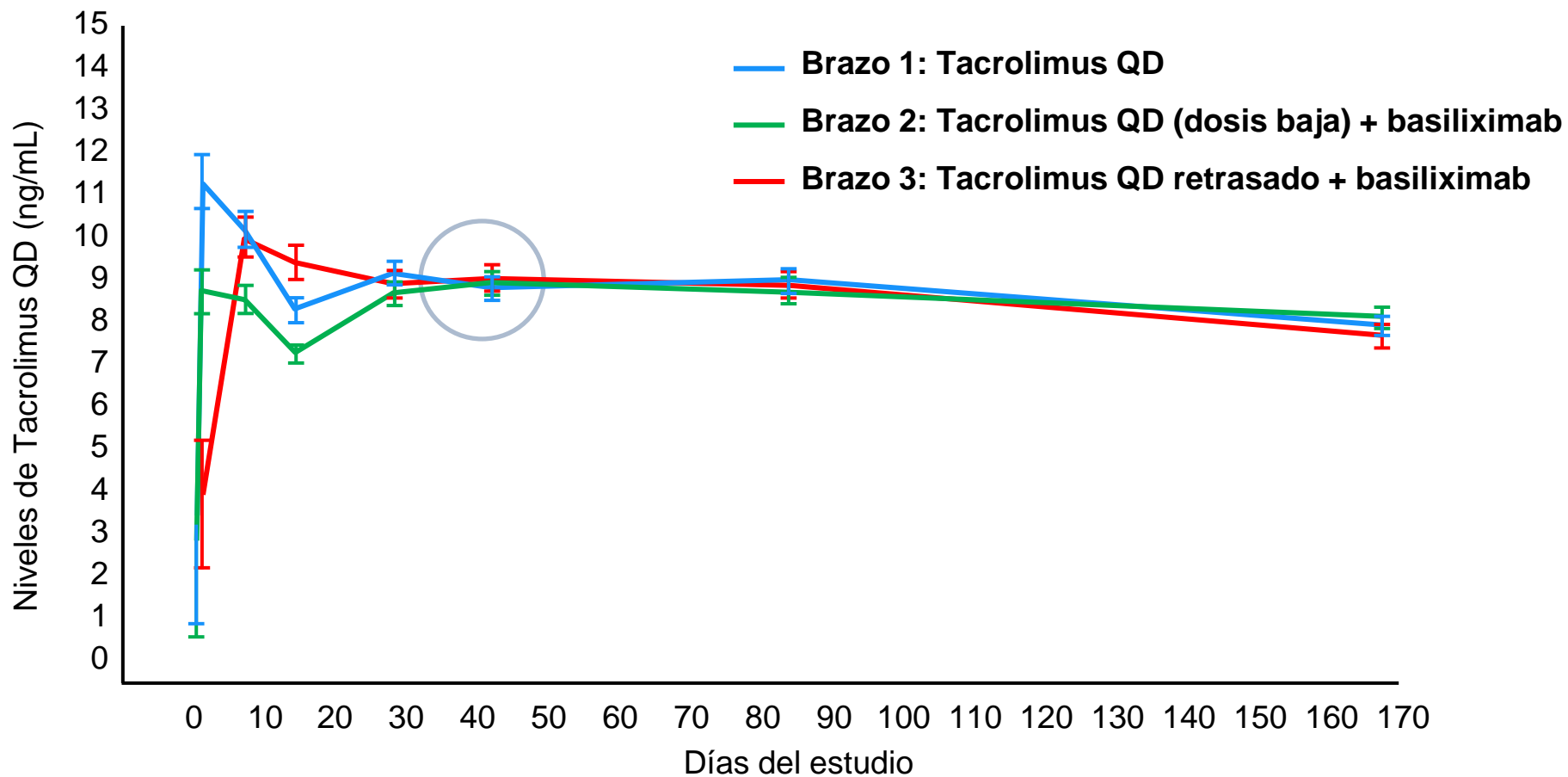
Datos demográficos basales (receptores)

Características	Brazo 1 (n=283)	Brazo 2 (n=287)	Brazo 3 (n=274)
Sexo; varón, n (%)	201 (71.3)	203 (70.7)	190 (69.3)
Edad; mean (SD), años	54.3 (9.1)	54.0 (9.7)	53.7 (10.6)
<65, n (%)	262 (92.6)	263 (91.6)	246 (89.8)
Raza, n (%)			
Caucásica	272 (96.5)	269 (93.7)	257 (93.8)
Otras (negra/africana, asiática, otras)	10 (3.5)	18 (6.3)	17 (6.2)
Peso, media (SD), kg	77.0 (16.6)	78.0 (17.0)	78.1 (16.2)
BMI, media (SD), kg/m ²	26.2 (4.9)	26.5 (5.4)	26.7 (4.7)
GFR (MDRD4), media (SD), mL/min/1.73m ²	90.6 (39.1)	89.3 (40.7)	89.9 (34.6)
Alteraciones renales, n (%)	55 (19.4)	49 (17.1)	47 (17.2)
Hipertensión arterial, n (%)	89 (31.4)	73 (25.4)	62 (22.6)
Diabetes insulino-dependiente, n (%)	46 (16.3)	40 (13.9)	37 (13.5)
Cirrosis alcohólica, n (%)	82 (29.0)	109 (38.0)	76 (27.7)
HBV-positivo, n (%)	33 (11.7)	42 (14.6)	29 (10.6)
CMV-positivo, n (%)	175 (62.1)	188 (65.5)	175 (63.9)
HCV-positivo, n (%)	88 (31.2)	77 (26.8)	77 (28.1)
EBV-positivo, n (%)	229 (81.2)	218 (76.0)	213 (77.7)

Análisis en población completa (FAS)

Estudio DIAMOND

Exposición de Tacrolimus QD a lo largo de las 24 semanas de tratamiento

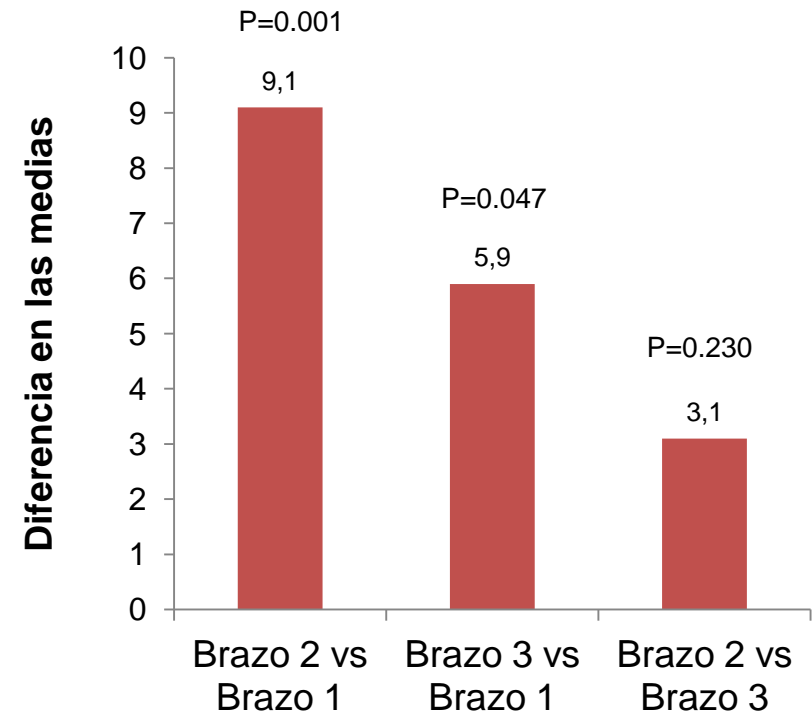
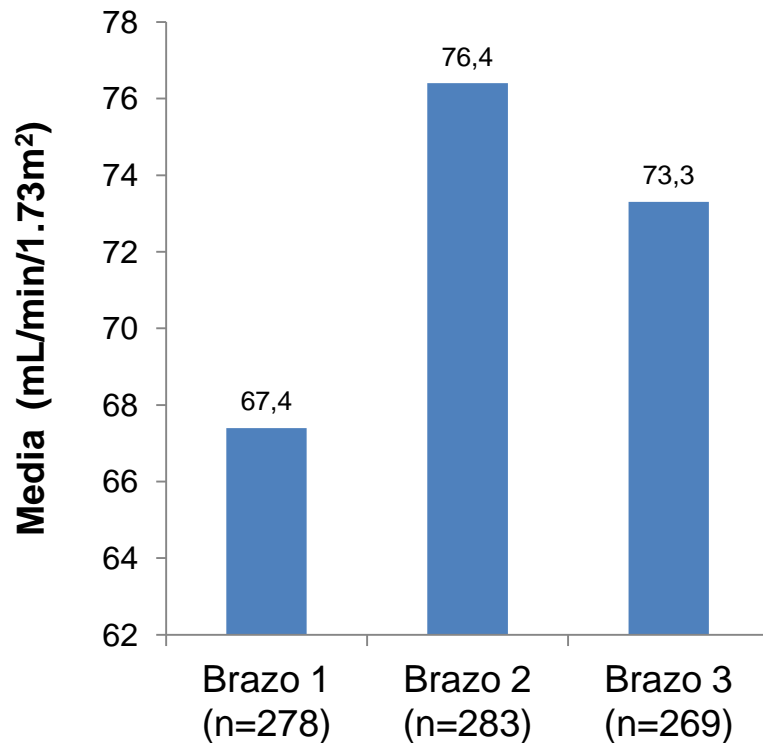


Analisis en población completa (FAS)

Tisone G et al. Abstract LB12 (poster) presented at the American Association for the Study of Liver Disease, Washington, 1-5 November 2013

Estudio DIAMOND

Variable primaria: eGFR (MDRD4) semana 24



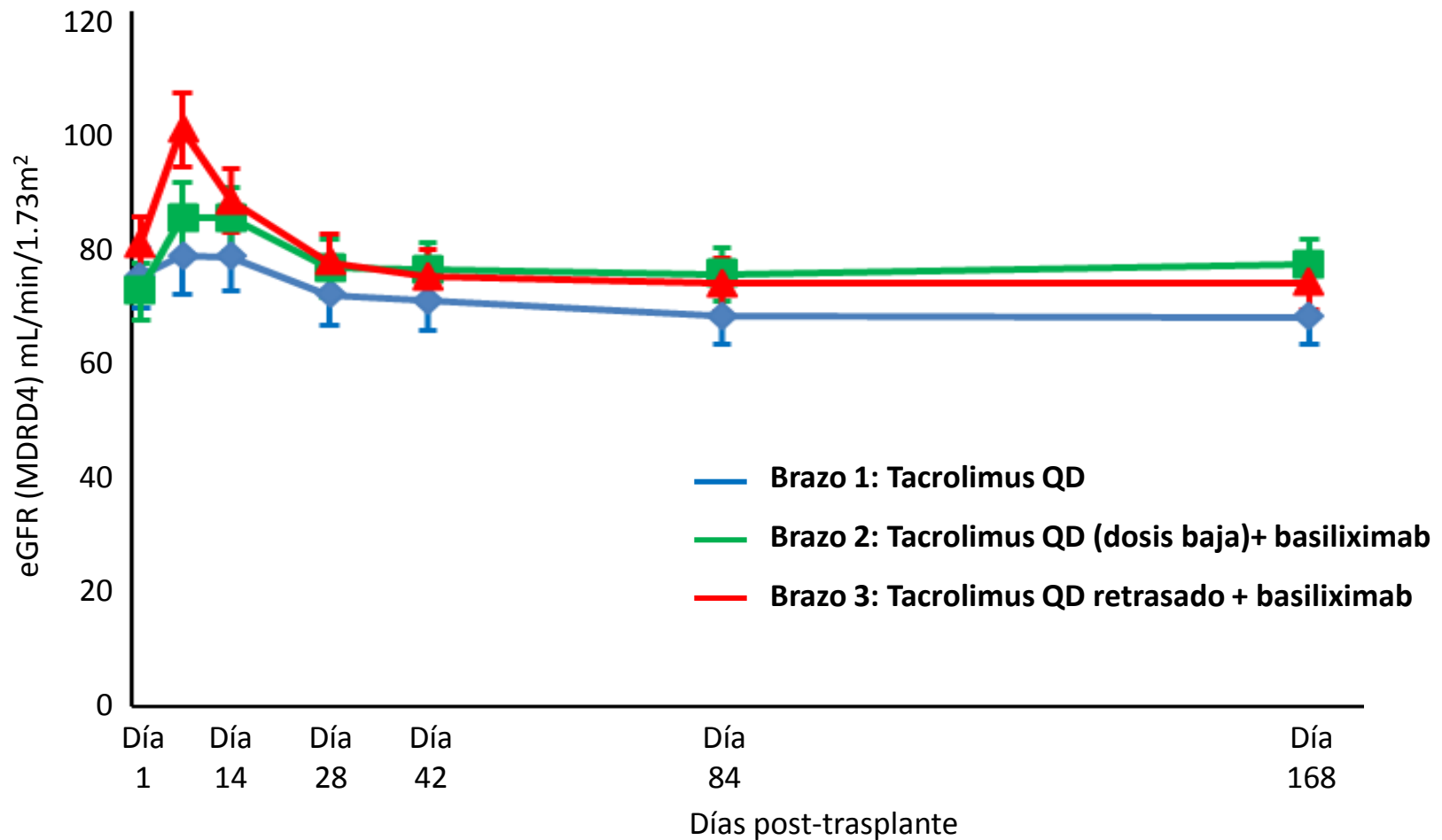
Los brazos 2 y 3 se asociaron con una mejora significativa de la función renal en la semana 24 en comparación con el brazo 1

Data are full-analysis set; P-value (ANOVA)

Analisis en poblacion completa (FAS);

P-value (ANOVA)

Variable primaria: eGFR (MDRD4) a lo largo del tiempo



•Data are full-analysis set

Analisis en población completa (FAS)

Estudio DIAMOND

Análisis *Ad hoc* analysis de los resultados de función renal según los diferentes filtrados de partida (eGFR)

	eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m ²			eGFR < 60 mL/min/1.73m ²		
	Brazo 1 (n=222)	Brazo 2 (n=221)	Brazo 3 (n=219)	Brazo 1 (n=56)	Brazo 2 (n=62)	Brazo 3 (n=50)
Basal, media (SD)	103.9 (31.6)	104.6 (31.6)	101.2 (26.7)	41.2 (15.7)	36.3 (18.2)	40.0 (15.7)
Semana 24, media (SD)	65.8 (31.6)	74.9 (36.1)	68.6 (33.4)	39.0 (29.9)	48.5 (34.6)	55.1 (25.9)
Cambio desde valor basal, media (SD)	-38.1 (37.8)	-29.7 (41.7)	-32.6 (36.9)	-2.2 (29.0)	12.1 (33.3)	15.1 (30.6)
	Brazo 1 vs 2	Brazo 1 vs 3	Brazo 2 vs 3	Brazo 1 vs 2	Brazo 1 vs 3	Brazo 2 vs 3
P-value (cambio del valor basal)	0.0231	0.1372	0.4340	0.0133	0.0049	0.6227

Los datos son medias no ajustadas

Los pacientes con datos incompletos fueron excluidos del análisis

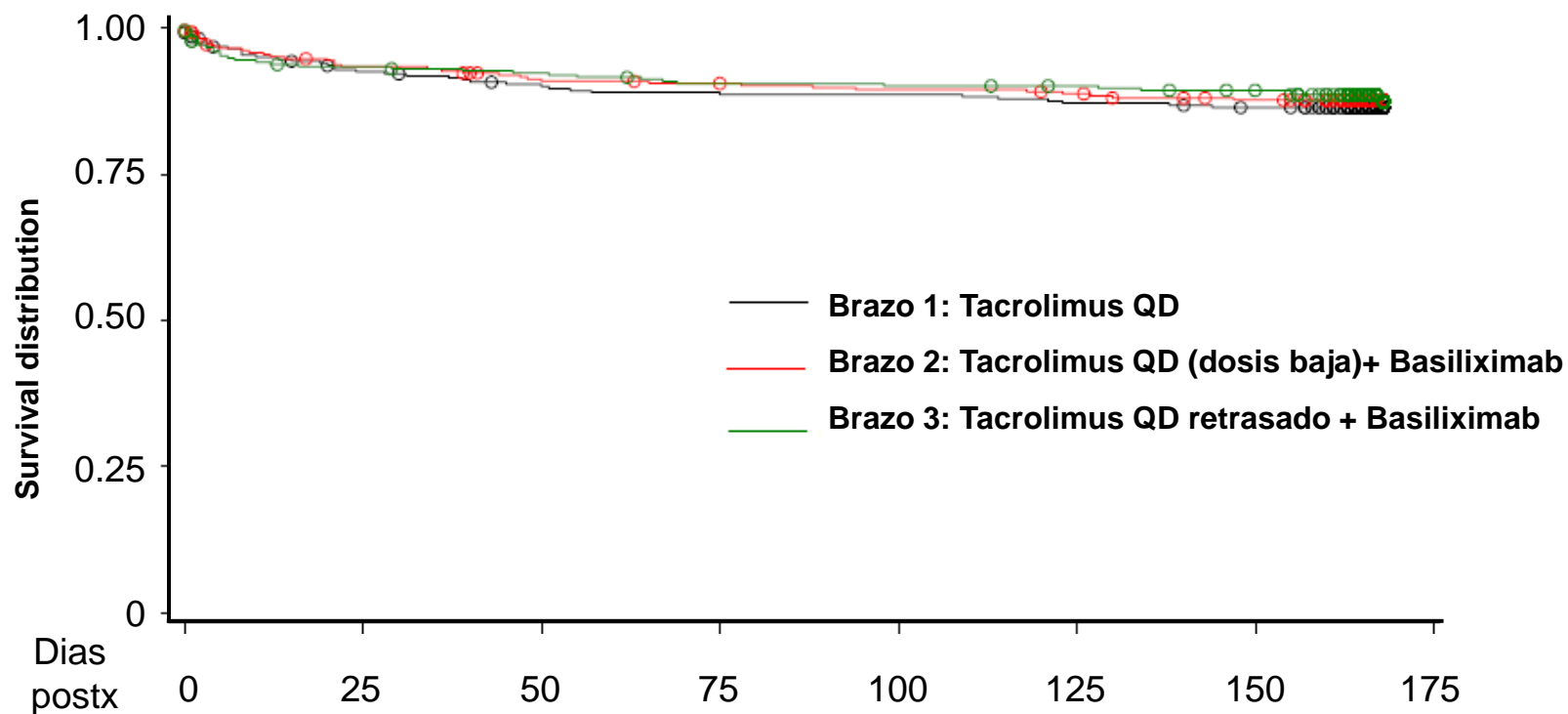
Variables secundarias de eficacia. Analisis Kaplan Meier a 24 semanas

% de pacientes con fallo de eficacia*	Brazo 1 (n=289)	Brazo 2 (n=291)	Brazo 3 (n=277)	
Semana 24	28%	22.4%	26.1%	
		brazo 2 vs brazo 1	brazo 3 vs brazo 1	brazo 2 vs brazo 3
Test Wilcoxon–Gehan.		P=0.0652	P=0.7256	P=0.1611

% de pacientes con rechazo agudo				
Semana 24	20.1%	14.3%	20.4%	
		brazo 2 vs brazo 1	brazo3 vs brazo 1	brazo2 vs brazo 3
Test Wilcoxon–Gehan		P=0.0249	P=0.8899	P=0.0192

* Fallo de eficacia: fallecimiento, retrasplante o RAPB

Variables Secundarias: Supervivencia del injerto en las 24 semanas (análisis Kaplan Meier)



- **Supervivencia del paciente: 89.3%, 89.1% and 90.4% en los grupos 1–3, respectivamente**

Data are modified intent-to-treat analysis set

Analisis de seguridad: Efectos adversos mas frecuentes by SOC

Organos/sistemas, n (%)	Brazo 1 (n=289)	Brazo 2 (n=291)	Brazo 3 (n=277)
Total	279 (96.5)	287 (98.6)	275 (99.3)
Blood and lymphatic	182 (63.0)	163 (56.0)	166 (59.9)
Gastrointestinales	164 (56.7)	160 (55.0)	161 (58.1)
Infecciones e infestaciones	153 (52.9)	158 (54.3)	144 (52.0)
Renal and urinarios	164 (56.7)	146 (50.2)	115 (41.5)
Metabolismo y nutricionales	154 (53.3)	147 (50.5)	123 (44.4)
Vascular	110 (38.1)	118 (40.6)	122 (44.0)
Complicaciones de procedimiento, intoxicación.	122 (42.2)	122 (38.5)	107 (38.6)
Respiratorios y torácicos	130 (45.0)	112 (38.5)	98 (35.4)
Sistema Nervioso	94 (32.5)	103 (35.4)	89 (32.1)
Alteraciones generales y de administración	97 (33.6)	90 (30.9)	98 (35.4)
Alteraciones hepatobiliares	88 (30.5)	94 (32.3)	98 (35.4)
Psiquiátricas	81 (28.0)	101 (34.7)	81 (29.2)
Investigacion	80 (27.7)	76 (26.1)	86 (31.0)
Sistema inmunológico	59 (20.4)	41 (14.1)	55 (19.9)
Cardiaco	65 (22.5)	67 (23.0)	56 (20.2)

- **Baja incidencia de diabetes mellitus reportada durante del estudio (4.1%), y sin complicaciones neurologicas graves.**

Conclusiones

- Los Niveles de tacrolimus fueron más bajos los primeros 28 días en el brazo 2 vs Brazo 1; luego se igualaron.
- A pesar de que a los 43 días postx no se redujeron niveles de tacro en el brazo 2 mostró:
 - Mejor función renal eGFR (MDRD4) (vs brazo 1)
 - Menor incidencia de rechazo agudo
 - Supervivencia de paciente e injerto comparable
- La introducción retardada de tacrolimus (brazo 3) puede ser una opción para los pacientes con función renal pretrasplante muy deteriorada



Diapositivas adicionales

Dosing rationale and administration

Drug/dose	Arm 1 (n=298)	Arm 2 (n=303)	Arm 3 (n=292)
Initial ADVAGRAF dose*	0.2mg/kg/day ≤18 hours post skin closure	0.15–0.175mg/kg/day ≤18 hours post skin closure	0.2mg/kg/day 5 days post-transplant
Day 2 ADVAGRAF dose	See below	0.1mg/kg/day	N/A
Subsequent ADVAGRAF target trough levels	<ul style="list-style-type: none"> Day 0–42: 5–15ng/mL Day 43–168: 5–12ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> Day 0–42: 5–15ng/mL Day 43–168: 4–12ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> Day 0–42: 5–15ng/mL Day 43–168: 5–12ng/mL
MMF	Initial: 1g (IV) within 12 hours; Days 1–3/5: 2g/day (IV; 1g bid); Days 3/5–14: 2g/day (oral; 1g bid); Days 14–end: 1g/day (oral; 0.5g bid)		
Basiliximab	N/A	20mg on Day 0 (during/immediately post-transplant) and Day 4	20mg on Day 0 (during/immediately post-transplant) and Day 4
Corticosteroids	0mg–1000mg IV bolus (pre-, intra-, or post-op)		

- *If initial dose must be given in the evening a reduced initial dose can be given in the evening, followed by a reduced dose on Day 1; normal dosing (Arm 1: 0.2mg/kg/day; Arm 2: 0.1mg/kg/day) will resume on Day 2; ADVAGRAF given once daily

Study populations

n (%)	Arm 1 (n=298)	Arm 2 (n=303)	Arm 3 (n=292)
SAF/mITT (paciente tarsplantado)	289 (97.0)	291 (96.0)	277 (94.9)
FAS (paciente trasplantado, aleatorizado y con una dosis de tacrolimus)	283 (95.0)	287 (94.7)	274 (93.8)
PPS (pacientes que cumplen el protocolo del estudio)	214 (71.8)	215 (71.0)	214 (73.3)