

Introducción

- Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un tratamiento potente de primera línea para pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) ^{1,2}
 - Altas tasas de supresión viral, regresión de la fibrosis y reversión de la cirrosis en la mayoría de los pacientes, sin resistencia documentada hasta el año 6 ^{3,4}
 - Perfil de seguridad/tolerabilidad favorable; sin embargo potenciales complicaciones oseas y/o renales en algunos pacientes ⁴

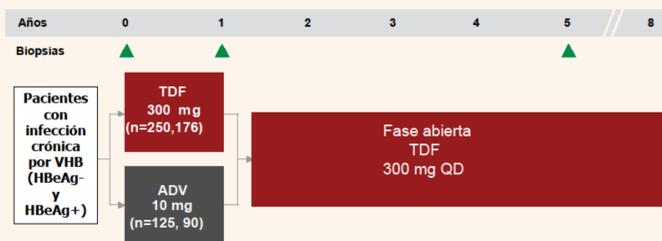
Objetivo

- Presentar los resultados de eficacia, seguridad y resistencia en pacientes con infección crónica por el VHB durante 8 años de tratamiento con TDF

Métodos

- Dos ensayos controlados, aleatorizados doble ciego, en pacientes con infección crónica por VHB HBeAg- (Estudio 102) y HBeAg+ (Estudio 103) ⁴⁻⁶
 - Todos los pacientes recibieron TDF en abierto a partir de la semana 48
 - Se permitía adición de Emtricitabina [FTC] en caso de viremia persistente (DNA VHB ≥ 69 UI/mL) en / después de la semana 72

Diseño de los estudios 102 (HBeAg-) y 103 (HBeAg+)



Criterios de valoración de los estudios

- Eficacia**
 - Primario: DNA VHB <69 UI/mL y <29 UI/mL (Roche COBAS® TaqMan® [LIC 29 IU/mL])
 - Secundarios: Pérdida de HBeAg; seroconversión a anti-HBe (Estudio 103)
- Resistencia**
 - Análisis genotípico: En el basal y anualmente si viremia (DNA VHB ≥ 69 UI/mL); secuenciación (AA 1-344 de pol/TI de VHB)
 - Análisis fenotípico: Si cambios en sitios conservados en pol/TI o cambios en sitios polimórficos (> un paciente)
- Seguridad**
 - Acontecimientos adversos
 - Parámetros renales: Creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, fósforo
 - Densidad mineral ósea (DMO) mediante DXA entre los años 4-8

Resultados

Disposición de los pacientes

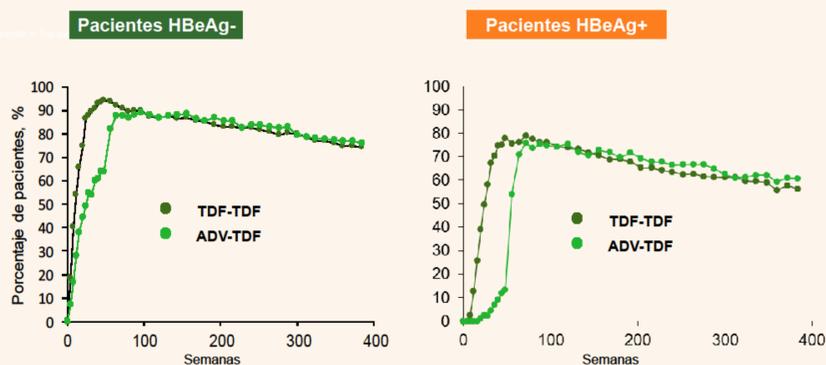
| Pacientes, n (%) | HBeAg- (Estudio 102) | HBeAg+ (Estudio 103) |
|--|----------------------|----------------------|
| Aleatorizados y tratados | 375 (100) | 266 (100) |
| Completan fase doble ciego (semana 48) y entran en la fase abierta | 347 (93) | 238 (89) |
| Completan Semana 144 (Año 3) | 328 (87) | 207 (78) |
| Completan Semana 240 (Año 5) | 305 (81) | 174 (65) |
| Completan Semana 384 (Año 8) | 266 (71) | 146 (55) |

Características demográficas

| | HBeAg- n=375 | HBeAg+ n=266 |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| Hombres, n (%) | 290 (77) | 183 (69) |
| Edad, años | 44 (10) | 34 (12) |
| Raza, n (%) | | |
| Caucásica | 242 (65) | 138 (52) |
| Asiática | 93 (25) | 96 (36) |
| Otra | 40 (10) | 32 (12) |
| Cirrosis, n (%) | 84 (24) | 57 (24) |
| ADN VHB, log ₁₀ UI/mL | 6.1 (1.3) | 7.6 (0.8) |
| ALT, U/L | 140 (119.1) | 147 (109.4) |
| Genotipo, n (%) | | |
| A | 42 (11) | 59 (23) |
| B | 39 (11) | 35 (13) |
| C | 41 (11) | 69 (26) |
| D | 235 (64) | 86 (33) |
| Otro | 11 (3) | 12 (5) |

Variables continuas expresadas como media (DE)

Eficacia: ADN VHB <69 UI/mL (Intención de tratar)



♦ 75% respuesta total al año 8 (semana 384)¹
– 99.6% respuesta total observada al año 8²

♦ 58% respuesta total al año 8 (semana 384)¹
– 98% respuesta total observada al año 8²

¹Dato ausente/adición de FTC = fracaso [ELP-TDF]; ²Dato ausente = excluido / adición de FTC = incluido;

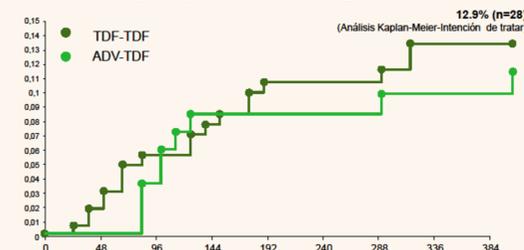
Resultados cont.

Eficacia en el año 8: Criterios de valoración primarios y secundarios

| % | HBeAg- n=375 | | HBeAg+ n=266 | |
|--------------------------------|------------------|-------------------------|--------------|-------------------|
| | ITT ¹ | Observados ² | ITT | Observados |
| ADN VHB | | | | |
| <69 UI/mL | 75 | 99.6 | 58 | 98 |
| <29 UI/mL | 74 | 99 | 58 | 97 |
| HBeAg | | | | |
| Pérdida / seroconversión | NA | NA | 32 / 21 | 47 / 31 |
| HBSAg | KM ³ | Markov; 2 estados | KM | Markov; 2 estados |
| Pérdida HBSAg / seroconversión | 1.1 / 0.7 | 1.1 / 0.7 | 12.9 / 10.3 | 11.5 / 8.5 |

¹Dato ausente/adición de FTC = fracaso [ELP-TDF]; ²Dato ausente = excluido / adición de FTC = incluido; ³Kaplan-Meier (KM-Intención de tratar); NA = no aplicable

Eficacia: Pérdida de HBSAg en pacientes HBeAg+



- Predictores basales para pérdida de HBSAg (multivariado)⁷
 - Raza caucásica, genotipo A o D, ≤ 4 años de infección del VHB, nivel de HBSAg (log₁₀ UI/mL)

Resistencia: Cambios genotípicos durante el año 8



- 90 pacientes fueron evaluados en 165 ocasiones durante los 8 años
 - No se repitieron cambios en sitios conservados o polimórficos

Resumen de seguridad durante el período abierto

| Acontecimiento adverso (AA), n (%) | Total (N=585) |
|---|---------------|
| Abandono debido a un AA | 13 (2.2) |
| Muerte | 12 (2.1) |
| AA* relacionados con el fármaco del estudio | 7 (1.2) |
| Incremento de ALT | 2 (0.3) |
| Espasmo facial | 1 (0.2) |
| Osteoporosis | 2 (0.3) |
| Pancreatitis (aguda) | 1 (0.2) |
| Insuficiencia renal leve** | 1 (0.2) |
| Acontecimientos adversos grado 3 or 4 | 6 (1.0) |
| Carcinoma hepatocelular (CHC) | 14 (2.2)*** |

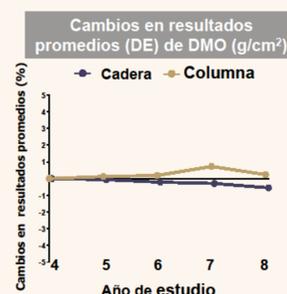
*Acontecimiento Adverso Grave **Leve (creatinina 1,4 mg/dL, AcCr 70); ***Todos los casos de CHC (en fase de doble ciego y fase abierta)

Seguridad renal durante el período abierto

| n (%) | Total N=585 |
|---|-------------|
| Reducción de dosis, interrupción del tratamiento o discontinuación debido a acontecimiento renal* | 20 (3.4) |
| Acontecimientos renales confirmados | |
| Incremento de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dL desde el nivel basal | 13 (2.2) |
| Fósforo <2.0 mg/dL | 10 (1.7) |
| Aclaramiento de creatinina <50 mL/min | 6 (1.0) |

*Reducción de la dosis (n=18), interrupción transitoria del tratamiento o discontinuación (1 paciente cada uno)

Seguridad ósea: DMO desde el año 4 hasta el año 8



Cambios de categoría en la escala T

| | Cadera n=254 | Columna n=261 |
|-----------------------------|--------------|---------------|
| Empeoramiento, n (%) | | |
| Normal → osteopenia | 5 (2.0) | 8 (3.1) |
| Normal → osteoporosis | 0 | 0 |
| Osteopenia → osteoporosis | 3 (1.2) | 5 (1.9) |
| Mejoría, n (%) | | |
| Osteopenia → normal | 5 (2.0) | 13 (4.4) |
| Osteoporosis → osteopenia | 2 (0.8) | 3 (1.1) |
| Osteoporosis → normal | 0 | 0 |

- Total de 34 fracturas en 31 pacientes (5.3%)
 - La mayoría (n=29) fueron relacionadas con traumatismo

Conclusiones

Con el tratamiento con TDF durante 8 años:

- Las respuestas virológica y serológica se mantienen
 - Supresión virológica (<LID) sostenida en el tiempo
 - Tasas de pérdida/seroconversión de HBeAg del 32% y 21%
 - Tasa de pérdida de HBSAg del 13%
- No se detectó resistencia a TDF a lo largo de 8 años
- El tratamiento a largo plazo con TDF fue bien tolerado
 - Los acontecimientos renales fueron poco frecuentes (<2,5%)
 - No hubo pérdida de densidad mineral ósea clínicamente relevante durante 4 años de seguimiento

Referencias:

1. Liaw Y-F, et al. Hepatol Int 2012; ePub 17 May. 2. EASL, J Hepatol 2012;57:167-85. 3. Kitrinos KM et al. Hepatology 2014;59: 434-42. 4. Marcellin P, et al. Lancet. 2013;381:468-75. 5. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2008;359:2441-55. 6. Heathcote EJ, et al. Gastroenterology 2011;140:132-43. 7. Marcellin P, et al. J Hepatol 2014;61:1228-37

