

Tenofovir alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial

Alan Winston, Frank A Post, Edwin DeJesus, Daniel Podzamczar, Giovanni Di Perri, Vicente Estrada, François Raffi, Peter Ruane, Paula Peyrani, Gordon Crofoot, Patrick W G Mallon, Francesco Castelli, Mingjin Yan, Stephanie Cox, Moupali Das, Andrew Cheng, Martin S Rhee

Lancet HIV. 2018 Feb 20. pii: S2352-3018(18)30010-9. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30010-9. [Epub ahead of print]

Comentado por: Arkaitz Imaz. Hospital Universitario de Bellvitge

Introducción

- Las pautas de TAR recomendadas de forma preferente en las principales guías de tratamiento del VIH incluyen la combinación de 2 ITIAN.
- Antes de la disponibilidad de TAF las combinaciones de ITIAN recomendadas y más utilizadas han sido las combinaciones a dosis fija de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y emtricitabina (FTC) o abacavir (ABC) y lamivudina (3TC).

Introducción

- Los principales inconvenientes del uso prolongado de TDF son la potencial toxicidad renal y ósea.
- ABC no se ha relacionado con toxicidad renal ni ósea y ha sido la alternativa para pacientes con limitación para el uso de TDF por estos motivos.
- Sin embargo ABC también tiene algunos inconvenientes que limitan su uso en algunos grupos de pacientes:
 - Menor eficacia que TDF en pacientes naive con CV >100.000 c/mL en combinación con efavirenz o atazanavir/ritonavir
 - No actividad anti-VHB
 - Asociación con riesgo de IAM en estudios observacionales
 - Requiere prueba de HLA-B*5701 antes de utilizarlo por el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con HLA-B*5701 +

Introducción

- TAF se ha evaluado en diferentes ECA en comparación con TDF y ha mostrado un perfil de seguridad renal y ósea más favorable que TDF, tanto en pacientes naive como en pacientes que ya reciben TAR.
- Las concentraciones plasmáticas de tenofovir son un 90% menores con TAF que con TDF, lo que contribuye a una menor toxicidad.
- TAF se ha incluido en las principales guías de tratamiento del VIH como alternativa a TDF o incluso desplazando a TDF.
- Sin embargo, no existía hasta el momento ningún estudio que hubiera comparado directamente TAF con ABC.
- Este estudio evalúa la eficacia y seguridad de sustituir ABC/3TC por TAF/FTC en pacientes con CV suprimida, de forma permitirá analizar si TAF es comparable a ABC en cuanto a seguridad renal y ósea.

Diseño del estudio

- Ensayo clínico de Fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, multicéntrico (Norte América y Europa), de no inferioridad. Todavía en curso.

- **Criterios de Inclusión:**

- Adultos (≥ 18 años) con infección por VIH-1; supresión virológica (ARN VIH-1 en plasma < 50 copias/mL al menos 6 meses antes y en la visita de selección; TAR estable con una pauta que incluya ABC/3TC durante al menos 6 meses previos a la visita de selección; Aclaramiento de creatinina 50 mL/min (Cockcroft–Gault); transaminasas y amilasa < 5 veces LSN, bilirrubina 1.5 mg/dL o menor; uso de anticonceptivos o abstinencia de relaciones sexuales durante el estudio; Mujeres: no embarazo ni lactancia;

- **Criterios de Exclusión:**

Enfermedad definitiva de SIDA dx en los 30 días previos a la visita de selección; HbsAg positivo; cirrosis descompensada; tratamiento concomitante con bifosfonatos por osteoporosis; portadores de desfibriladores o marcapasos; consumo de alcohol u otras sustancias que puedan interferir con el cumplimiento de los requisitos del estudio, neoplasia concomitante o antecedente de neoplasia en los 5 años previos (excepto Sarcoma de Kaposi cutáneo, carcinoma basocelular o carcinoma escamoso cutáneo resecaado); infección grave que hubiera requerido tratamiento en los 30 días previos; cualquier otra condición clínica que dificulte la participación en el estudio a criterio de los investigadores; estar participando en otro ensayo clínico; uso concomitante de drogas ilegales que puedan interferir con los fármacos de estudio.

Diseño del estudio

Objetivo

- Evaluar la eficacia y seguridad del cambio de ABC/3TC por TAF/FTC, en comparación con el mantenimiento de ABC/3TC, manteniendo el tercer fármaco del régimen, en pacientes con CV plasmática suprimida.

Diseño del estudio

- **Variable de desenlace principal:**
 - Porcentaje de pacientes con CV <50 copias/mL en la semana 48 (algoritmo *snapshot* de la FDA).
- **Variables de desenlace secundarias:**
 - Porcentaje de cambio en DMO en cadera y columna lumbar en la semana 48 respecto a densitometría basal.
 - Cambios en el aclaramiento estimado de creatinina y proteinuria en la semana 48 respecto a valores basales.
- **Variables de eficacia adicionales:**
 - Eficacia virológica por subgrupos (edad, raza, sexo, región geográfica, adherencia).
 - Proporción de participantes con CV <50 c/mL en semana 48 considerando pérdida = fracaso y con exclusión de las pérdidas.
 - Porcentaje de participantes con CV <20 c/mL en semana 48.

Diseño del estudio

Análisis:

- Evaluación de no inferioridad.
 - Margen pre-establecido de no inferioridad: límite inferior del IC 95% de la diferencia entre los porcentajes de respuesta $> -10\%$

Asumiendo porcentaje de respuesta en semana 48 del 87%, un tamaño de muestral de 500 pacientes tendría una potencia del 90% para detectar no inferioridad con un error alfa de 0.025 (unilateral).

- Teniendo en cuenta nuevas directrices de FDA para estudios de “switch” se realizó un análisis similar para la diferencia en porcentajes de fallo virológico con un criterio pre-establecido de no inferioridad si límite inferior del IC 95% de la diferencia es $> -4\%$
- También se analizó la variable principal “por protocolo”:
 - Exclusión de participantes con violaciones de protocolo mayores como interrupción del tratamiento de estudio antes de semana 48 (salvo si se retiró por falta de eficacia) o adherencia por debajo del percentil 2,5.

Resultados

- *Screening* (29 Junio 2015, and 10 Enero 2017): 626 participantes
- Aleatorizados: 567
- Recibieron al menos una dosis del tratamiento en estudio: **556**
 - TAF/FTC: 280
 - ABC/3TC: 276

Se presentan los resultados de eficacia y seguridad a las 48 semanas de tratamiento con TAF/FTC vs ABC/3TC

- **Análisis de eficacia:** 501 participantes. Los 55 restantes no habían llegado a la visita de la semana 48 en el momento del análisis.
 - **Análisis de seguridad:** incluye a los 556 pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de TAF/FTC o ABC/3TC.
- El estudio sigue activo y continuará hasta la semana 96.

Características basales

	TAF/FTC (n=280)	ABC/3TC (n=276)
Edad *	52 (20-79)	52 (24-74)
Mujeres	40 (14%)	61 (22%)
Raza blanca, n (%)	205 (73%)	199 (72%)
Aclaramiento Creat (mL/min) *	100.2 (82.6-118.4)	100.8 (82.2-123.3)
Linf T CD4+, cél/uL	654 (489-894)	700 (546-891)
Duración de tratamiento con ABC (años)*	8 (3-11)	8 (4-11)
Uso previo de TDF	114 (41%)	108 (39%)
Tercer fármaco		
ITINN	142 (51%)	147 (53)
IP potenciado	84 (30%)	83 (30%)
Inhib Integrasa	52 (19%)	45 (16%)
Otros (MVC)	2 (1%)	1 (<1%)

Resultados: EFICACIA

- *Endpoint* primario (CV <50 cop/mL en **semana 48**; *Snapshot*):
 - TAF/FTC: 227/253 (90%)
 - ABC/3TC: 230/248 (93%)

Diferencia: -3.0%, IC 95% CI -8.2% a 2.0%; $p=0.27$

Se cumple el criterio preestablecido de **no inferioridad en eficacia virológica** en la semana 48.

Análisis por protocolo: CV <50 copias/mL

TAF/FTC 221/223 (99%) vs ABC/3TC 228/230 (99%)

Diferencia: 0.0%, 95% CI -2.5% a 2.3%.

Resultados: EFICACIA

	TAF/FTC (n=280)	ABC/3TC (n=276)
Eficacia virológica (RNA VIH-1 <50 copias/mL)	227 (90%)	230 (93%)
Fracaso virológico	4 (2%)	2 (1%)
Discontinuación por falta de respuesta	0	1 (<1%)
Discontinuación por AA o muerte con CV ≥ 50 c/mL	1 (<1%)	0
Discontinuación por otro motivo con CV ≥ 50 c/mL	1 (<1%)	0
No información virológica	22 (9%)	16 (6%)
Retirada por AA o muerte (con CV <50 c/mL)	10 (4%)	6 (2%)
Retirada por otras causas	10 (4%)	6 (2%)
No datos pero recibiendo tratamiento	2(1%)	4 (2%)

- **Fracaso virológico** (semana 48):
 - TAF/FTC: 4/253 (2%)
 - ABC/3TC: 2/248 (1%)

Diferencia: 0.8%, IC 95% –1.5 a 3.3; $p=0.69$

Resultados: EFICACIA

- *Supresión virológica* <20 cop/mL en **semana 48**; *Snapshot*):
 - TAF/FTC: 220/253 (87%)
 - ABC/3TC: 217/248 (88%)

Diferencia: -0.5%, IC 95% -6.5% a 5.5%

Cambios en recuento de CD4

- Media cambio CD4 semana 48:
 - TAF/FTC: -29 cél/μL (SD 153.5) vs ABC/3TC: +1 cél/μL (SD177.3); (p=0.063).

Resultados: RESISTENCIAS

- 5 participantes cumplieron el criterio establecido en el protocolo de estudio para realizar estudio de resistencias.
 - 4 en grupo TAF/FTC , 1 en grupo ABC/3TC
- Selección de **nuevas mutaciones** de resistencias
 - Grupo TAF/FTC: 1 paciente
 - 3er fármaco: RAL
 - Mut M184V pre-existente
 - Nuevas mutaciones: K65K/R (semana 36); no mutaciones de resistencia a inhibidores de integrasa.
 - Grupo ABC/3TC: 1 paciente
 - 3er fármaco: ATV/cobicistat
 - Nuevas mutaciones: M46I, I50L, N88S (semana 12).
- Ninguna de estas mutaciones fueron detectadas por ultrasecuenciación en el momento basal.

Resultados: CAMBIOS EN DMO

	TAF/FTC (n=213)*	ABC/3TC (n=217)*	p
Media de cambio DMO semana 48#			
Columna lumbar	0.1%	0.03%	0.78
Cadera	0.27%	0.16%	0.55
Disminución DMO al menos 5% (n, %)			
Columna lumbar	8 (4%)	8 (4%)	
Cadera	3 (1%)	4 (2%)	

Cambios en DMO en columna lumbar y cadera (semana 48): mínimos y sin diferencias entre TAF/FTC y ABC/3TC

#No diferencias en cambio de DMO independientemente de DMO basal (T score <-1, T score \geq 1)

Fracturas: 3 participantes (1 en grupo TAF/FTC y 2 en grupo ABC/3TC). En todos los casos relacionadas con traumatismos y no llevaron a la retirada del tratamiento.

* Pacientes con información disponible semana 48

Resultados: SEGURIDAD RENAL

	TAF/FTC (n=279)*	ABC/3TC (n=275)*	p
Media de cambio Aclaramiento creatinina (mL/min)	1.3	-1.1	0.05
Disminución aclaramiento creatinina $\geq 25\%$ (n, %)	2 (1%)	4 (1%)	0.45
Proteinuria Grado 2 o superior	6 (2%)	20 (7%)	p=0.005
Cambios proteinuria tubular			
Proteína ligada al retinol	4%	15.8%	0.16
Beta 2 microglobulina	4%	5%	0.63
Proteína ligada al retinol >159 $\mu\text{g/g}$	27/178 (15%)	27/186 (15%)	0.84
Beta 2 microglobulina >300 $\mu\text{g/g}$	11/197 (6%)	13/205 (6%)	0.50

Cambios en Aclaramiento de creatinina (semana 48 respecto basal):
mínimos y sin diferencias entre TAF/FTC y ABC/3TC

#No diferencias en independientemente de aclaramiento de creatinina basal

* Pacientes con información disponible semana 48

Resultados: SEGURIDAD

	TAF/FTC (n=280)	ABC/3TC (n=276)
Cualquier AA	233 (83%)	228(83%)
AA grado 3 o 4	27 (10%)	18 (7%)
AA graves	26(9%)	17 (6%)
AA relacionados con tratamiento de estudio	38 (14%)	38 (14%)
AA Graves relacionados con tratamiento de estudio	2 (1%)	1 (<1%)
EA que conllevaron retirada del tratamiento	12 (4%)	9 (3%)
Muertes	2 (1%)	0
AA ocurridos en >5% participantes		
Nasopharyngitis	36 (13%)	31 (11%)
Diarrhoea	24 (9%)	25 (9%)
Upper respiratory tract infection	25 (9%)	34 (12%)
Headache	20 (7%)	14 (5%)
Cough	18 (6%)	15 (5%)
Arthralgia	18 (6%)	20 (7%)
Back pain	13 (5%)	17 (6%)
Urinary tract infection	6 (2%)	14 (5%)
Fatigue	15 (5%)	10 (4%)

AA graves relacionados con tratamiento de estudio: Grupo TAF/FTC: Cólico renal (n=1) y neutropenia (n=1); Grupo ABC/3TC: IAM (n=1). No llevaron a la retirada del tratamiento.

Muertes: Grupo TAF/FTC: muerte súbita cardíaca (n=1) e IAM (n=1). En ambos casos pacientes con factores de riesgo CV y no se consideraron que estuviera relacionado con el tratamiento de estudio.

Resultados: SEGURIDAD

Alteraciones de laboratorio Grado 3 o 4

- TAF/FTC: 62/280 (22%)
- ABC/3TC: 49/276 (18%)

Ningún caso reportado de tubulopatía proximal.

Interrupción del tratamiento por AA renales:

Dos participantes (<1%) del grupo TAF/FTC

- 1 paciente (TAF/FTC + RAL): IRA en contexto de deshidratación y vómitos; resuelto tras la interrupción del tratamiento.
- 1 paciente (TAF/FTC + NVP): se interrumpió el tratamiento por pequeño incremento de nivel sérico de creatinina (0.2 mg/dL) sin otras anomalías.

Resultados: SEGURIDAD

Perfil lipídico

Cambios en parámetros lipídicos en semana 48 (respecto a valores basales)	TAF/FTC	ABC/3TC	<i>p</i>
Colesterol total	-1 (-18 a 20)	3 (-13 a 22)	0.18
Colesterol HDL	-2 (-6 a 4)	2 (-4 a 7)	0.0003
Colesterol LDL	2 (-14 a 19)	4 (-11 a 19)	0.54
Colesterol total/HDL	0.0 (-0.3 a 0.5)	0.0 (-0.5 a 0.4)	0.14
Triglicéridos	0 (-25 to 36)	0 (-37 to 30)	0.48

No diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento en los cambios en niveles de colesterol total, colesterol LDL y TG en la semana 48 respecto al momento basal.

Diferencias significativas en el cambio de niveles de colesterol HDL pero no clínicamente relevantes.

No diferencias significativas en el cambio en cociente colesterol total/HDL.

Discusión

- Primer ensayo clínico aleatorizado que compara directamente TAF y ABC
- Demuestra que en pacientes adultos tratados con ABC/3TC y un tercer fármaco, con CV plasmática suprimida, la eficacia (mantenimiento de la supresión viral) del cambio a TAF/FTC, manteniendo el tercer fármaco, es no inferior a continuar con ABC/3TC, tras 48 semanas de tratamiento.
- La tolerabilidad del cambio a TAF/FTC es comparable a mantener ABC/3TC.
- Tras 48 semanas de tratamiento no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que cambiaron a TAF/FTC y los que mantuvieron ABC/3TC en cuanto a los parámetros de seguridad renal, ósea y perfil lipídico.

Discusión

Limitaciones:

- Se incluyen pacientes que ya recibían y toleraban ABC (mediana 8 años): podría sesgar la evaluación de la tolerabilidad favoreciendo a ABC.
- Resultados después de 48 semanas de tratamiento. Deberán confirmarse tras seguimiento más prolongado.
- Mujeres infra-representadas.
- En el análisis de eficacia no se incluyeron 55 pacientes.
- Evaluación de seguridad renal y ósea con marcadores subrogados (Cl creatinina, proteinuria, DMO): justificado pues los eventos clínicos (tubulopatía, fracturas) no son frecuentes y periodo de observación limitado a 48 semanas.

Conclusiones

- Después de 48 semanas de tratamiento, el perfil de seguridad renal y ósea de TAF es comparable a ABC.
- La no inferioridad de TAF/FTC respecto a ABC/3TC, sin diferencias en parámetros de seguridad renal, ósea y perfil lipídico convierte a esta combinación en una alternativa a ABC/3TC, incluso en pacientes con riesgo de problemas renales o con disminución de DMO.
- En aquellos pacientes que requieran la retirada de ABC o que no puedan recibir ABC, el uso de TAF es esperable que consiga una eficacia similar sin mayor riesgo de toxicidad renal ni ósea.