

**Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study.**

Lampertico P, Buti M, Fung S, Ahn SH, Chuang WL, Tak WY, Ramji A, Chen CY, Tam E, Bae H, Ma X, Flaherty JF, Gaggar A, Lau A, Liu Y, Wu G, Suri V, Tan SK, Subramanian GM, Trinh H, Yoon SK, Agarwal K, Lim YS, Chan HLY.

**Περίληψη**

Εισαγωγή/Σκοπός: Η θεραπεία με tenofovir disoproxil fumarate έχει συσχετιστεί με επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας ή μείωση της οστικής πυκνότητας είτε και τα δύο σε μερικούς ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. Το tenofovir alafenamide είναι ένα προ-φάρμακο του tenofovir που επιτυγχάνει υψηλές ενδοηπατικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου και λιγότερες συστηματικές επιπτώσεις συγκριτικά με το tenofovir disoproxil fumarate. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του tenofovir alafenamide σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β που προηγουμένως ήταν σε θεραπεία με tenofovir disoproxil fumarate και εργαστηριακούς δείκτες επαρκούς καταστολής του ιού.

Μέθοδοι: Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, που ήταν υπό αγωγή με tenofovir disoproxil fumarate για 48 ή παραπάνω εβδομάδες και είχαν επίπεδα HBV DNA χαμηλότερα του κατώτερου ορίου ανίχνευσης για τουλάχιστον 12 εβδομάδες, εντάχθηκαν σε αυτήν την τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή τυφλή μη κατωτερότητας φάσης 3 μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 ώστε να λάβουν tenofovir alafenamide 25mg ημερησίως ή να συνεχίσουν tenofovir disoproxil fumarate 300mg ημερησίως. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η απώλεια ιολογικού ελέγχου, η οποία ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του μελετούμενου φαρμάκου και το HBV DNA τους ανιχνεύτηκε τουλάχιστον σε επίπεδο 20 IU/mL τη 48<sup>η</sup> εβδομάδα. Παράμετροι σχετιζόμενες με την ασφαλή χορήγηση του φαρμάκου ήταν οι αλλαγές στην οστική πυκνότητα ισχίου και σπονδυλικής στήλης, στην εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (εξίσωση Cockcroft-Gault) και στους δείκτες οστικού μεταβολισμού και νεφρικής σωληναριακής λειτουργίας.

Αποτελέσματα: Η ένταξη ασθενών στη μελέτη έγινε μεταξύ 29/12/2016 και 20/10/2017. 541 ασθενείς εκτιμήθηκαν και 490 τελικά τυχαιοποιήθηκαν ώστε να αλλάξουν αγωγή σε tenofovir alafenamide ή να παραμείνουν υπό tenofovir disoproxil fumarate. Δύο ασθενείς που επρόκειτο να λάβουν tenofovir alafenamide τελικά δεν έλαβαν θεραπεία, οπότε το τελικό νούμερο ασθενών στην ανάλυση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ήταν 243 στην ομάδα του tenofovir alafenamide και 245 στην ομάδα του tenofovir disoproxil fumarate. Την 48<sup>η</sup> εβδομάδα, ένας ασθενής από κάθε ομάδα είχε HBV DNA τουλάχιστον 20 IU/mL (difference in proportion 0·0%, 95% CI -1·9 to 2·0), γεγονός που υποδηλώνει μη κατωτερότητα στην αποτελεσματικότητα του tenofovir alafenamide ως προς του tenofovir disoproxil fumarate. Ασθενείς που έλαβαν tenofovir alafenamide είχαν σημαντικά αυξημένη οστική πυκνότητα στο ισχίο (μέση διαφορά 1·17% [95% CI 0·80 to 1·54; p<0·0001]) και στη σπονδυλική στήλη (μέση διαφορά 1·85% [1·24 to 2·46; p<0·0001]), βελτίωση στην κάθαρση κρεατινίνης σε σχέση με το tenofovir disoproxil fumarate (μέση διαφορά 0·94 mL/min [IQR -4·47 to 6·24] vs -2·74 mL/min [-7·89 to 1·88]; p <0·0001), και βελτιωμένους δείκτες οστικού μεταβολισμού και σοληναριακής λειτουργίας την 48<sup>η</sup> εβδομάδα. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, που προέκυψε σε συσχέτιση με τη θεραπεία ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (18 [7%] από 243 ασθενείς στην ομάδα του tenofovir alafenamide και 16 [7%] από 245 ασθενείς στην ομάδα του tenofovir disoproxil fumarate group) και ρινοφαρυγγίτιδα (13 [5%] από 243 ασθενείς στην ομάδα του tenofovir alafenamide group και 12 [5%] από 245 ασθενείς στην ομάδα του tenofovir disoproxil fumarate group). Η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλή και παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών.

Συμπεράσματα: Τα ανωτέρω αποτελέσματα προτείνουν ότι το tenofovir alafenamide μπορεί να αντικαταστήσει το tenofovir disoproxil fumarate σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β με βελτιωμένη ασφάλεια και χωρίς μείωση στην αποτελεσματικότητα.

## Σύνοψη

Αυτή η μεγάλη, φάσης 3, τυχαιοποιημένη μελέτη αποδεικνύει ότι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και εργαστηριακούς δείκτες επαρκούς καταστολής του ιού που αλλάζουν την αγωγή τους από tenofovir disoproxil fumarate σε tenofovir alafenamide για 48 εβδομάδες, δεν παρουσίασαν κατωτερότητα ως προς την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συγκριτικά με εκείνους που παρέμειναν σε αγωγή με tenofovir disoproxil fumarate. Μάλιστα, οι ασθενείς της πρώτης ομάδας παρουσίασαν επιπλέον βελτιωμένη νεφρική λειτουργία και αύξηση οστικής πυκνότητας σε σχέση με τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας. Η ορολογική απάντηση, από την άλλη πλευρά, ήταν χαμηλή και στις δύο ομάδες ασθενών με παρόμοια ποσοστά απώλειας αντιγόνου επιφανείας στις 48 εβδομάδες. Αντιθέτως, το ποσοστό ασθενών που είχε φυσιολογική ALT ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα που λάμβανε tenofovir alafenamide. Τέλος, παρόλο που όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν επαρκή καταστολή του ιού κατά την

περίοδο screening, 21-22% αυτών δεν είχαν φυσιολογική ALT (51 [21%] από 243 στην ομάδα tenofovir alafenamide και 61 [25%] από 245 στην ομάδα υπό tenofovir disoproxil fumarate) και παρόμοια ποσοστά ασθενών δεν είχαν φυσιολογική ALT την 48<sup>η</sup> εβδομάδα παρόλο που ποσοστό μικρότερο του 1% αυτών δεν είχε επιτύχει πλήρη ιική καταστολή, χωρίς να γνωρίζουμε την αιτία αυτού του φαινομένου (1 από 243 στην ομάδα tenofovir alafenamide και 1 από 245 στην ομάδα υπό tenofovir disoproxil fumarate)

Συγκρίνοντας τον πληθυσμό αυτής της μελέτης με τις δύο προηγούμενες 2 φάσης III μελέτες για tenofovir alafenamide, φαίνεται ότι στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς είναι μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία 51 έτη), έχουν περισσότερες συννοσηρότητες και μεγαλύτερο ποσοστό HBeAg (-) ασθενών, χαρακτηριστικά που αντικατοπτρίζουν άλλωστε τον πληθυσμό υπό αντική αγωγή για χρόνια ηπατίτιδα B.

Παρατηρήθηκε επίσης ότι ασθενείς που άλλαξαν την αγωγή τους σε tenofovir alafenamide εμφάνισαν αύξηση στα επίπεδα λιπιδίων νηστείας σε σχέση με εκείνους που παρέμειναν υπό tenofovir disoproxil fumarate, στους οποίους και παρατηρήθηκαν σταθερά επίπεδα. Πρόκειται για μία αναμενόμενη απάντηση, καθώς το tenofovir disoproxil fumarate έχει γνωστές υπολιπιδαιμικές δράσεις, όπως έχει φανεί και σε ασθενείς με HIV και χρόνια ηπατίτιδα B, αλλά και σε υγιείς μάρτυρες. Φαίνεται, μάλιστα, ότι υπάρχει συσχέτιση της μεταβολής αυτής με τις συγκεντρώσεις tenofovir στο πλάσμα. Ωστόσο, οι μεταβολές αυτές δεν ήταν σημαντικές και συνήθως αφορούσαν σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερλιπιδαιμία. Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών είχε κλινικά σημαντικές αυξήσεις LDL χοληστερόλης (εννέα [4%] από 243 ασθενείς υπό tenofovir alafenamide έναντι 4<sup>ων</sup> [2%] από 245 ασθενείς υπό tenofovir disoproxil fumarate).

Η μελέτη αυτή έχει και ορισμένους περιορισμούς. Παρόλο που το μέγεθος του δείγματος ήταν αρκετά μεγάλο ώστε να υποδειξεί μη κατωτερότητα στην αποτελεσματικότητα του tenofovir alafenamide έπειτα από αλλαγή από το tenofovir disoproxil fumarate, η διάρκεια των 48 εβδομάδων ίσως να μην είναι επαρκής ώστε να αναδείξει πιθανές μακροπρόθεσμες διαφορές στην επίπτωση κλινικά σημαντικών εκδηλώσεων νεφρικής και οστικής νόσου. Δεδομένου ότι συχνά υπάρχουν ασθενείς με ηπατίτιδα B και eGFR < 50ml/min, τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, στην οποία συμμετείχαν μόνο ασθενείς με eGFR ≤ 50ml/min, δε μπορούν να γενικευτούν σε μεγαλύτερο πληθυσμό. Επίσης, εφόσον η μελέτη δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη, μερικά δευτερογενή καταληκτικά σημεία δε μπόρεσαν να συμπεριληφθούν. Επιπλέον, ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh-Turcotte B ή C) και εκείνοι με μέτρια ή σοβαρή νεφρική βλάβη συμπεριλαμβανομένων ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική νόσο υπό συνεδρίες αιμοδιήθησης δεν εκτιμήθηκαν για τη μελέτη.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς που έχουν επιτύχει καταστολή του ιού της ηπατίτιδας B υπό μακροχρόνια θεραπεία με tenofovir disoproxil fumarate, φάνηκε ότι η αλλαγή σε tenofovir alafenamide

είναι ασφαλής και αποτελεσματική καθώς και ότι οι σχετιζόμενες με το tenofovir disoproxil fumarate νεφρική και οστική δυσλειτουργία μπορούν να βελτιωθούν έπειτα από την αλλαγή.

**Link άρθρου:** [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(19\)30421-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(19)30421-2/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London