

¿Mejoran a largo plazo la supervivencia y la función renal de los trasplantes renales cuando se tratan con belatacept en lugar de ciclosporina como inmunosupresión primaria?

Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaité L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2016;374:333-43.

Análisis crítico: **Francisco Valdés Cañedo, Constantino Fernández Rivera, Ángel Alonso Hernández**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

NefroPlus 2017;9(2):50-53

■ Tipo y diseño

- Ensayo clínico multicéntrico diseñado por intención de tratar, aleatorizado, con enmascaramiento parcial, controlado con grupos paralelos y con reclutamiento desde enero de 2006 hasta junio de 2007.

Se analizan resultados a 7 años del estudio BENEFIT (Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First line Immunosuppression Trial) registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00256750) y cuyos resultados a 1, 3 y 5 años han sido publicados previamente.

Belatacept es una proteína de fusión IgG1 humana ligada al antígeno 4 asociado al linfocito T (CTLA-4) que bloquea la señal de coestimulación del linfocito T.

■ Asignación



Los pacientes se asignaron aleatoriamente a 3 grupos de tratamiento en relación 1:1:1 con estratificación en función del centro de tratamiento.

De 666 pacientes aleatorizados se trataron 660: 219 con belatacept en régimen más intensivo, 226 con belatacept en régimen no intensivo y 215 con ciclosporina.

Este estudio analiza los datos y proporciona los resultados obtenidos a 84 meses de los pacientes que decidieron continuar una vez finalizado el estudio BENEFIT a los 3 años de su inicio: 153 en el grupo de belatacept intensivo, 163 en el de belatacept menos intensivo y 131 en el de ciclosporina.

■ Seguimiento

El estudio tuvo un seguimiento de 84 meses: 0,2-84 meses en el grupo de belatacept intensivo, 0,03-84 meses en el grupo de belatacept no intensivo y 0,07-84 meses en el grupo de ciclosporina.

■ Enmascaramiento



Ciego durante el primer año para pacientes y personal respecto a la dosificación de belatacept y abierto para los incluidos en régimen de ciclosporina.

■ Ámbito



Participaron 100 centros en 24 países de Norteamérica, Europa, América Latina, Australia, Asia y África.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- Receptores de 18 o más años varones, o mujeres con test de embarazo negativo y en uso de métodos de contracepción, de donante vivo o de cadáver con criterios estándar (no expandidos) e isquemia fría < 24 h.

Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad de base debida a glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I o II o síndrome hemolítico urémico atípico; con enfermedad infecciosa activa o con marcadores positivos para VHC, VHB e VIH; con historia de neoplasia excepto de piel, no melanoma, con excisión en 5 años; adicción a alcohol y drogas; procesos psicóticos invalidantes y baja expectativa de vida por el estado de la enfermedad o por comorbilidad asociada.
- Receptores con pérdida de injerto previo por rechazo agudo; trasplantes concurrentes o previos; presencia de reactividad al panel $\geq 50\%$ en primeros trasplantes o $\geq 30\%$ en retrasplantes.
- Donantes relacionados genéticamente idénticos; de 60 o más años; de 50 o más años con al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: accidente cerebrovascular, hipertensión arterial y creatinina sérica > 1,5 mg/dl; con isquemia fría superior a 24 h, o donación en asistolia.

■ Intervención

Belatacept intensivo intravenoso

0-3 meses: 10 mg/kg los días 1 y 5 y semanas 2, 4, 6, 8 y 12.

4-6 meses: 10 mg/kg las semanas 16, 20 y 24.

> 6 meses: 5 mg/kg cada 4 semanas.

Belatacept no intensivo intravenoso

0-1 mes: 10 mg/kg los días 1 y 5 y semanas 2 y 4.

2-3 meses: 10 mg/kg las semana 8 y 12.

> 3 meses: 5 mg/kg cada 4 semanas.

Ciclosporina oral

Dosis inicial: 4-10 mg/kg/día con ajustes para mantener valores entre 150-300 ng/ml hasta el primer mes y entre 100-250 ng/ml a partir del segundo mes.

Todos los pacientes recibieron baxiliximab en inducción (20 mg intravenosos [i.v.] los días 1 y 4 postrasplante), micofenolato mofetil (2 g/día) y esteroides (500 mg i.v. preoperatoriamente con reducción paulatina a no menos de 2,5 mg el día 15 postrasplante).

■ Variables de resultado**Eficacia**

- Supervivencia a 84 meses de paciente e injerto como objetivo compuesto y de sus componentes individuales.
- Función renal alcanzada a los 84 meses sobre la base de la estimación del filtrado glomerular (FG) por medio de la fórmula MDRD con 6 variables.
- Incidencia acumulada hasta el mes 84 de rechazo agudo diagnosticado por biopsia.

Seguridad

- Incidencia acumulada hasta el mes 84 de anticuerpos específicos del donante.
- Incidencia acumulada hasta el mes 84 de infecciones, neoplasias, enfermedad linfoproliferativa y otros efectos adversos.

En el diseño inicial del estudio se requirieron 220 pacientes en cada grupo asumiendo unas pérdidas del 25% en cada uno de ellos para detectar:

- Una diferencia absoluta inferior al 10% en los límites superiores del intervalo de confianza (IC) en el objetivo de pérdida del paciente o del injerto en cada grupo de belatacept respecto a ciclosporina, con un poder del 95%, asumiendo que el verdadero resultado de supervivencia para cada grupo fuera del 92%.
- Una diferencia del 25% en el objetivo compuesto de alcanzar un FG estimado (FGe) < 60 ml/1,73 m² o una disminución del FG medido con iodotalamato ≥ 10 ml/min/1,73m², con un poder del 99%, considerando que el 7% de los pacientes del grupo de ciclosporina alcanzaría dicho objetivo.

■ Estadística

La supervivencia se analizó con el test de *log-rank* para evaluar el tiempo hasta la muerte o pérdida del injerto, curvas de Kaplan-Meier y mediante los cocientes de posibilidad instantáneos (*hazard ratios* [HR]) con sus IC del 95% obtenidos con el método de regresión de Cox con datos censurados a los 60 y 70 meses.

Se hizo un análisis de sensibilidad con datos censurados para muerte o pérdida del injerto, pero no se ajustó para otras posibles variables de confusión.

La función renal se calculó con las medias y sus IC del 95% de FGe obtenidas tras mediciones múltiples desde el primer mes hasta el mes 84 en cada uno de los grupos de tratamiento. Para el análisis se utilizaron 2 modelos: análisis de la diferencia de medias mediante un test de ANOVA cuando el tiempo fue tratado como una variable categórica (intervalos), o análisis de la diferencia de las pendientes cuando el tiempo fue tratado como una variable continua asumiendo una evolución lineal del FG desde el primer mes hasta el mes 84. Los análisis de sensibilidad se realizaron imputando como 0 el valor del FGe en los casos perdidos por muerte o por pérdida del injerto. La incidencia acumulada de rechazo agudo se calculó con técnicas de Kaplan-Meier y la de efectos adversos, mediante la incidencia acumulada por pacientes/año.

El desarrollo de anticuerpos específicos del donante se estimó mediante proporciones absolutas y con tasas de incidencia acumulada con el método de Kaplan-Meier.

■ Patrocinio

El estudio fue patrocinado por Bristol Myers Squibb, que participó en el diseño del estudio y en la reunión y en el análisis de los datos con el investigador principal y los investigadores colaboradores. El primer autor aseguró la fidelidad de los datos con los requerimientos del protocolo. No hubo acuerdos contractuales que permitieran al patrocinador tener el control único de los datos ni retener su publicación.

■ Aspectos éticolegales

El estudio se realizó de acuerdo con los criterios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar. El ensayo fue aprobado por todos los comités de ética involucrados en cada centro.

■ RESULTADOS**Variables basales**

Respecto a cada grupo de intervención, belatacept intensivo, belatacept no intensivo o ciclosporina, no se encontraron diferencias ni en la edad de los receptores (43,6, 42,6 y 43,5), ni en la frecuencia de diabetes como enfermedad de base (17, 15 y 17%), ni en la distribución étnica, aunque predominaron claramente los pacientes de raza blanca (60, 59 y 63%).

La mayor parte fueron primeros trasplantes (96, 97 y 94%) con una tasa de PRA $\leq 20\%$ en la mayoría de los casos (87, 85 y 90%), realizados en mayor medida con donante vivo (58%), de los cuales el 42% fueron relacionados y el 16%, no relacionados.

Variables de resultado

Se redujo el riesgo de muerte o pérdida del injerto a los 60 y 84 meses en los pacientes tratados con belatacept respecto a los tratados con ciclosporina. A los 60 meses, la reducción de riesgo y el HR fueron del 48% y 0,52 (IC del 95%, 0,31-0,89; $p = 0,01$) en el grupo de belatacept más intensivo y del 52% y 0,48 (IC del 95%, 0,28-0,82; $p = 0,005$) en el grupo de belatacept no intensivo. A los 84 meses, la reducción del riesgo de muerte o pérdida del injerto fue del 43% en ambos grupos de belatacept respecto a ciclosporina, con unos HR de 0,57 (IC del 95%, 0,35-0,95; $p = 0,02$) en el grupo de belatacept intensivo y de 0,57 (IC del 95%, 0,35-0,95; $p = 0,02$) en el de belatacept no intensivo.

Las tasas de mortalidad estimadas por Kaplan-Meier a 36,60 y 84 meses fueron: en el grupo de belatacept intensivo, del 4,1, 6,6 y 9,2%; en el de belatacept no intensivo, del 4,5, 5,7 y 9,2%, y en el de ciclosporina, del 6,8, 12,7 y 14,4%. Los HR en relación con ciclosporina a 60 y 84 meses fueron en el grupo de belatacept intensivo: 0,53 (IC del 95%, 0,27-1,05; $p = 0,049$) y 0,62 (IC del 95%, 0,33-1,14; $p = 0,11$), y en el de belatacept no intensivo: 0,47 (IC del 95%, 0,23-0,94; $p = 0,02$) y 0,55 (IC del 95%, 0,30-1,04; $p = 0,06$).

La pérdida del injerto con datos censurados por muerte estimada por Kaplan-Meier a 36,60 y 84 meses fue en el grupo de belatacept intensivo: 4,1, 4,1 y 4,6%; en el de belatacept no intensivo: 4,7, 4,1 y 9,8%, y en el de ciclosporina: 4,7, 5,4 y 9,8%. Los HR en relación con ciclosporina a 60 y 84 meses fueron: 0,56 (IC del 95%, 0,26-1,23; $p = 0,12$) y 0,56 (IC del 95%, 0,25-1,21; $p = 0,12$) en el grupo de belatacept intensivo y 0,49 (IC del 95%, 0,22-1,09; $p = 0,07$) y 0,59 (IC del 95%, 0,28-1,25; $p = 0,15$) en el grupo de belatacept no intensivo.

La media de FGe a los 12, 36, 60 y 84 meses se incrementó en los pacientes tratados con belatacept intensivo (67, 68,9, 70,2 y 70,4 ml/min/1,73 m²) y belatacept no intensivo (66, 68,9, 70,3 y 72 ml/min/1,73 m²) y descendió en los tratados con ciclosporina (52,5, 48,6, 46,8 y 44,9 ml/min/1,73 m²). Las diferencias en el FGe en cada grupo de belatacept sobre ciclosporina fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El análisis basado en el cambio de la pendiente del FGe desde el mes 1 al mes 84 también mostró una ganancia de filtrado anual de 1,33 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95%, 0,83-1,77) en los pacientes tratados con belatacept en forma intensiva y de 1,39 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95%, 0,93-1,84) en los tratados con belatacept de forma no intensiva. Por el contrario, el FGe descendió en -1,04 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95%, -1,53 a -0,54) en los tratados con ciclosporina. Las diferencias en el FG en cada grupo de belatacept sobre ciclosporina fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Los análisis del FGe se repitieron imputando como 0 el valor para los casos perdidos por muerte del paciente o pérdida del injerto. Las tendencias se mantuvieron a 12, 36, 60 y 84 meses. El FGe fue de 64,3, 64,8, 63,9 y 62 ml/min/1,73 m² con una ganancia media de 0,20 ml/min/1,73m²/año (IC del 95%, -0,38 a 0,78) para el grupo de belatacept intensivo; de 63,8, 65,2, 65,2 y 63,3 ml/min/1,73 m² con una ganancia media de 0,38 ml/min/1,73m²/año (IC del 95%, -0,18 a 0,95) en el grupo de belatacept no intensivo y de 49,8, 44,3, 39,1 y 36,6 ml/min/1,73 m² con una decremento medio de -1,92 ml/min/1,73 m²/año (IC del 95%, -2,51 a -1,32) en el grupo tratado con ciclosporina. Las diferencias detectadas entre cada grupo de belatacept y el grupo de ciclosporina fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

La incidencia de anticuerpos específicos del donante fue mayor en los pacientes tratados con ciclosporina que en los tratados con belatacept en forma no intensiva o intensiva (17,8, 4,6 y 1,9%; $p < 0,001$).

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de intervención con belatacept en forma intensiva, belatacept no intensiva y ciclosporina respecto al resto de las variables analizadas como incidencia de rechazo agudo diagnosticado por biopsia (24,3, 18,3 y 11,4%); frecuencia acumulada de efectos adversos (70,8, 68,6 y 76%); incidencia acumulada de infecciones (10,6, 10,7 y 13,3 pacientes/año); incidencia acumulada de neoplasias (2,1, 1,8 y 2,6 pacientes/año) o incidencia acumulada de enfermedad linfoproliferativa, tanto en receptores con serología positiva para el virus de Epstein-Barr (0,1, 0,2 y 0,1 pacientes/año) como para los receptores con serología negativa (1,6, 0 y 0,6 pacientes/año). Es interesante señalar que todos los casos de enfermedad linfoproliferativa se produjeron en los primeros 24 meses excepto uno tratado con ciclosporina, que la desarrolló entre 60 y 84 meses. También es destacable reseñar que no se produjo ningún caso entre pacientes con serología negativa para virus de Epstein-Barr entre los pacientes tratados con belatacept de forma menos intensiva.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que los receptores de trasplante renal tratados con belatacept en lugar de ciclosporina como inmunosupresión primaria tienen menor riesgo de perder el trasplante por fallecimiento o pérdida del injerto. Además ponen de relieve que este efecto beneficioso se produce en una fase tan temprana como a los 5 años de seguimiento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ciclosporina es nefrotóxica, induce enfermedad cardiovascular, no previene totalmente el desarrollo de anticuerpos específicos del donante y puede asociarse a mala adherencia terapéutica. Belatacept no es nefrotóxica y se propone como alternativa a la ciclosporina.

Los estudios BENEFIT (criterios de selección más estrictos) y BENEFIT-EXT (criterios flexibles) exploraron los efectos sobre la supervivencia del trasplante renal y sobre la función del injerto al sustituir ciclosporina por belatacept en inmunosupresión primaria. Sus resultados avalaron la aprobación de belatacept para uso en trasplante por la Food and Drug Administration y por la European Medicines Agency en el año 2011.

Las fortalezas y limitaciones de este estudio están en el diseño del BENEFIT del que proviene. Por ejemplo, los criterios de selección de donantes y receptores ajustan bien las variables con potencial influencia en los resultados, pero dificultan su generalización al tipo de trasplante más habitual.

Las variables basales de los pacientes y los resultados de la aleatorización están en otros estudios del BENEFIT, que refieren su distribución similar en los grupos de intervención como cabría esperar del proceso de selección y aleatorización, aunque no se detalla claramente la metodología usada.

La estratificación por centros facilita el reclutamiento y la generalización de resultados, aunque en el estudio no se explica si cada centro cumplió con el cupo de pacientes asignado previamente de forma proporcional.

No se pudo enmascarar al grupo de ciclosporina y probablemente se palió el problema si los introductores de los datos desconocían a qué grupo de intervención estaban asignados los pacientes.

La elección de variable de supervivencia compuesta es razonable, porque ambos componentes tienen gran importancia clínica y la intervención tiene efecto sobre cada uno de ellos.

Para evaluar la supervivencia se hizo un análisis de sensibilidad con censura por muerte o pérdida del injerto y la función renal se ajustó para casos perdidos. No se ajustaron otras variables con potencial influencia en los resultados, probablemente asumiendo su distribución por igual en los grupos de intervención como resultado de la selección y aleatorización de los pacientes.

Creemos que los resultados de supervivencia proporcionados como diferencia de riesgos sobrestiman el efecto y, al no proporcionar herramientas como el riesgo relativo, no permiten calcular el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento.

Otras limitaciones que señalan los autores del estudio son: la no comparación de belatacept con tacrolimus, que es el anticalcineurínico de uso habitual; el que a los pacientes sin ningún evento que no continuaron el estudio a 7 años se les censurara con la fecha del último seguimiento, y el que no se considerara el papel de la mala adherencia terapéutica en el grupo de ciclosporina, porque no se recogió el dato después de los 3 años de seguimiento.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados del estudio sugieren que el uso de belatacept en régimen no intensivo, en lugar de ciclosporina, en trasplantes renales con receptores y donantes seleccionados con criterios relativamente estrictos, disminuye el riesgo de muerte o pérdida del trasplante, mejora la función renal del injerto a largo plazo y disminuye la incidencia de anticuerpos específicos del donante con tasas similares de efectos adversos graves.

Los revisores entendemos, después de nuestro análisis, que se necesitan nuevos estudios que comparen la seguridad y eficacia de belatacept con tacrolimus, con mayor número de pacientes y con seguimientos más prolongados, para obtener resultados de eficacia y seguridad que permitan emitir una recomendación sobre el uso de belatacept que tenga en cuenta el balance entre esos resultados y el coste de belatacept y la limitación de su administración por vía i.v.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tipo de artículo: Tratamiento inmunosupresor

Palabras clave: Trasplante renal. Belatacept. Ciclosporina. Inmunosupresión primaria

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

GRADE (www.gradeworkinggroup.org) divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil.