

¿Es peor el tratamiento con CERA cada 2 ó 4 semanas que el tratamiento habitual con EPO de una a tres veces por semana?



N. W. Levin, S. Fishbane, F. V. Canedo, S. Zeig, G. M. Nassar, J. E. Moran, G. Villa, U. Beyer, D. Oguey on behalf of the MAXIMA study investigators

Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370: 1415-21

Análisis crítico: R. Saracho Rotaache

Servicio de Nefrología. Hospital de Galdakao. Vizcaya.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico abierto de no inferioridad. Seguimiento de 52 semanas.



Asignación: Aleatoria, estratificada por región geográfica y tipo de EPO (alfa o beta).



Enmascaramiento: Estudio abierto, sin enmascaramiento en el seguimiento. No consta si el paciente conocía el grupo al que había sido asignado. No consta si el comité evaluador de los resultados (outcomes) conocía el grupo al que había sido asignado el paciente.



Ámbito: Se hizo en 91 centros de diálisis de EE.UU., Canadá y Europa.



Pacientes: Se aleatorizó a 673 pacientes en diálisis, con anemia tratada con epoetina intravenosa, en situación estable (hemoglobina entre 10,5 y 13 g/dl).



Intervención: Tratamiento con metoxi-polietilenglicol-epoetin beta (CERA) cada 2 semanas; CERA cada 4 semanas; y EPO alfa o beta 1 a 3 veces por semana. El análisis fue realizado por protocolo (tras excluir a 133 pacientes por tener pocas medidas de hemoglobina, reservas de hierro insuficientes o por recibir transfusiones) e intención de tratar.



Variables de resultado: *Variable primaria:* Cambio en la media de concentración de hemoglobina (Hb) de las determinaciones de cada paciente entre el periodo basal (4 visitas, 4 semanas) y el periodo de evaluación (semanas 28 a 36 desde el inicio del tratamiento).



Tamaño muestral: Se estimó el número de pacientes necesarios para lograr detectar una diferencia de -0,75 g/dl en el límite inferior del intervalo de confianza (al 97,5%) de la diferencia en el cambio medio de Hb entre los grupos de CERA y EPO con una potencia del 90%: 124 por grupo; teniendo en cuenta una pérdida del 20%, el objetivo fue reclutar 115 por grupo.

Promoción: Patrocinado por: Hoffman-La Roche Ltd., Basilea, Suiza, consta la declaración de conflicto de intereses de los autores.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos:

	Grupo CERA cada 2 semanas (n = 223)	Grupo CERA cada 4 semanas (n = 224)	Grupo EPO 3 veces/semana (n = 226)
Hemoglobina (g/dl)	11,97(0,65)	11,85(0,65)	11,91(0,64)
Dosis previa semanal de EPO UI	9.600	10.000	9.600
Saturación de Transferrina (%)	27,0 (22,5-33,0)	27,7 (24,0-35,5)	30,5 (25,0-38,5)
Ferritina (ng/ml)	455 (244-722)	522 (289-762)	505 (288-728)
Ku/V	1,58 (0,29)	1,62 (0,25)	1,60 (0,28)
Albumina (g/dl)	3,38(0,5)	3,87(0,5)	3,87(0,4)
Necesidad de suplementos de Fe	177(77%)	181(81%)	180(80%)

Variable principal

Diferencia en el cambio medio de hemoglobina entre el valor basal y el periodo de valoración (28 a 36 semana desde el inicio del tratamiento).

	Δ grupo CERA cada 2 semanas (n = 223) y grupo EPO a 3 dosis/semana (n = 226)	Δ grupo CERA cada 4 semanas (n = 224) y grupo EPO a 3 dosis/semana (n = 226)
Análisis por intención de tratar	-0,031 (-0,213 a 0,276)	0,0025 (-0,220 a 0,270)
Cambio medio en Hb (g/dl)	-0,031 (-0,213 a 0,276)	0,0025 (-0,220 a 0,270)
Análisis por protocolo	Δ grupo CERA cada 2 semanas (n = 188) y grupo EPO a 3 dosis/semana (n = 180)	Δ grupo CERA cada 4 semanas (n = 172) y grupo EPO a 3 dosis/semana (n = 180)
Cambio medio en Hb (g/dl)	0,004 (-0,215 a 0,223)	0,0051 (-0,173 a 0,275)

Todos estos cambios fueron estadísticamente distintos del valor límite prefijado de -0,75 g/dl ($p < 0,0001$) para considerar cambios clínicamente significativos.

Variables Secundarias

La mediana de dosis inicial de CERA en el grupo de cada 2 semanas fue de 100 mg, 200 mg en el grupo de cada 4 semanas y 9.600 UI semanales en el grupo EPO. En la fase de evaluación las medianas de dosis fueron 57 mg, 175 mg y 10.800 UI por semana en los grupos CERA cada 2 semanas, CERA cada 4 semanas y EPO respectivamente.

1. Mantenimiento del valor medio de Hb dentro de los límites del valor basal $\pm 0,1$ g/dl.	Grupo CERA cada 2 sem (n = 196) 133 (66%)	Grupo CERA cada 4 sem (n = 188) 127 (66%)	Grupo EPO (n = 205) 138 (67%)
2. Media de las desviaciones estándar intrapaciente durante la fase de mantenimiento g/dl.	Grupo CERA cada 2 sem 0,60 (DE: 0,34)	Grupo CERA cada 4 sem 0,56 (DE: 0,29)	Grupo EPO 0,55 (DE: 0,36)
3. Necesidades de transfusiones sanguíneas	Grupo CERA cada 2 sem (n = 221) 21 (10%)	Grupo CERA cada 4 sem (n = 220) 16 (7%)	Grupo EPO (n = 225) 17 (8%)

Efectos Secundarios

Fueron similares en los tres grupos sin diferencias estadísticamente significativas, el porcentaje de pacientes con algún efecto adverso fue de 92%, 92% y 95% para los grupos CERA cada 2 semanas, CERA cada 4 semanas y EPO respectivamente. En el caso de efecto adverso grave estos porcentajes fueron 46%, 40% y 44%. Las diferencias de mayor magnitud se dieron en la trombosis del injerto AV, 12%, 4% y 8%, y en los efectos adversos que condujeron a la salida del estudio, esto porcentajes fueron 4%, 3% y 0,4%. En ninguno de los subtipos de efectos adversos se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Es posible controlar los niveles de hemoglobina en pacientes de hemodiálisis con CERA en una administración cada 4 semanas, dicha pauta de tratamiento puede ser una opción frente a EPO convencional para simplificar el manejo de la anemia.

CLASIFICACIÓN

Hemodiálisis. CERA. Anemia. EPO. Niveles de hemoglobina. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este ensayo clínico aleatorizado abierto, con una metodología correcta, demuestra que el tratamiento con CERA tanto a intervalos de dosis cada 2 o 4 semanas consigue unos niveles estables de hemoglobina muy similares al tratamiento convencional con EPO 3 veces por semana.

Como problemas metodológicos caben destacarse la ausencia de doble ciego (resulta difícil de diseñar un doble ciego dado que se trata de medicaciones con pautas muy distintas) y la pérdida de seguimiento de un número elevado de pacientes en todos los grupos. Por este motivo, y por tratarse de un ensayo de no inferioridad, los autores presentan un análisis estadístico doble, tanto por intención de tratar como por protocolo (ver nota metodológica).

Sin embargo dado que los beneficios que ofrece el tratamiento con CERA son marginales, se limitan sólo a un intervalo entre dosis más largo,

sería útil disponer de datos sobre costes de las diferentes pautas. Hay que tener en cuenta que la mediana de dosis en la fase de evaluación fue un 54% más alta en el grupo de CERA cada 4 semanas frente al grupo de CERA cada 2 semanas. En el trabajo no se especifica si esta diferencia fue estadísticamente significativa o no, tampoco figuran datos sobre la media de dosis que serían más útiles para el cálculo de costes que las medianas. En el caso de que las medias fueran similares a las medianas el sobrecoste del tratamiento con CERA cada 4 semanas sería de un 54% frente al tratamiento cada 2 semanas. En un escenario de control del gasto sanitario no parece ventajosa la pauta de administración cada 4 semanas frente a la de cada 2 semanas.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El tratamiento con CERA cada 2 ó 4 semanas consigue unos niveles estables de hemoglobina en los pacientes de diálisis, similares a los del tratamiento convencional con EPO 3 veces por semana. Parece que la dosis de CERA necesaria para el mismo nivel de hemoglobina es mayor en la pauta de cada 4 semanas. Como los beneficios se limitan a un intervalo de dosificación más prolongado, es necesario un estudio de coste-beneficio para recomendar la pauta de CERA cada 4 semanas frente a cada 2 semanas de la epoetina convencional.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE NO INFERIORIDAD: ¿POR INTENCIÓN DE TRATAR O POR PROTOCOLO? (F. García López)

Se acepta que en un ensayo controlado aleatorizado, el análisis estadístico debe efectuarse por tratamiento asignado (por intención de tratar), es decir, contabilizando a cada sujeto en el grupo al que fue asignado y teniendo en cuenta todos los sujetos reclutados, con independencia de si recibieron la intervención programada o no. Este análisis es el único coherente con la reducción del sesgo de selección que pretende la distribución aleatoria. Sin embargo, cuando la adherencia al tratamiento de los participantes no es completa, el análisis por tratamiento asignado tiende a producir un efecto del tratamiento inferior al que habría habido con un cumplimiento completo. Se ha señalado que en algunos ensayos, como los ensayos de no inferioridad o de equivalencia, la aplicación de ese principio de análisis podría tender a favorecer la no equivalencia o la equivalencia de la intervención experimental con respecto a la intervención control. Pongamos por caso que ningún participante de los dos grupos cumpliera de ningún modo con el tratamiento. En ese caso el análisis por tratamiento asignado establecería una no inferioridad o una equivalencia falsa. Por tanto, algunos autores proponen que en esos casos el análisis

preferente debería ser el análisis por nivel de adherencia (o análisis por protocolo), a pesar de sus sesgos. En la práctica se ha demostrado que la hipótesis del conservadurismo del análisis por tratamiento asignado no es cierta en determinadas circunstancias, como por ejemplo, cuando el paciente suspende el cumplimiento de la medicación por falta de eficacia. En los ensayos de no inferioridad o de equivalencia se recomienda efectuar análisis tanto por tratamiento asignado como por nivel de adherencia, de modo que si sus resultados concuerdan los hallazgos tienen más solidez. Cuando no, su interpretación es discutible. Todavía no se ha establecido una forma definitiva de abordar el análisis estadístico en este tipo de ensayos.

REFERENCIAS

1. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295: 1152-60.
2. Matilde Sánchez M, Chen X. Choosing the analysis population in non-inferiority studies: per protocol or intent-to-treat. *Stat Med* 2006; 25: 1169-81.