

## Tratamiento de la anemia con roxadustat (FG-4592) en pacientes con enfermedad renal crónica

Provenzano R, Besarab A, Sun CH, Diamond SA, Durham JH, Cangiano JL, et al. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:982-91.

Análisis crítico: **María Sagrario Soriano Cabrera, María Antonia Álvarez de Lara Sánchez**

UGC de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2016;8(2):129-132

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico en fase II, multicéntrico, abierto y aleatorizado realizado en 36 centros de Estados Unidos, en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-4 (CKD 3-4). El estudio consistió en un período de cribado de 4 semanas, un período de tratamiento de 16 a 24 semanas y un seguimiento de 4 semanas. Registrado en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT01244763.

### ■ Asignación

- Aleatorización mediante un método por bloques pre-determinado.

### ■ Enmascaramiento

- Abierto.

### ■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 36 centros de Estados Unidos.

### ■ Pacientes

#### ■ Criterios de inclusión

Pacientes entre 18 y 75 años, con CKD y filtrado glomerular entre 15-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con una hemoglobina (Hb) media basal ≤ 10,5 g/dl, una ferritina basal > 30 ng/ml y una saturación de transferrina (TSAT) ≥ 5.

#### ■ Criterios de exclusión

- Recibir agentes estimulantes de eritropoyesis (ESA), hierro intravenoso o andrógenos 12 semanas previas a la aleatorización.
- Recibir transfusiones sanguíneas durante las 8 semanas previas a la aleatorización.
- Resto de criterios de exclusión considerados habitualmente en los ensayos clínicos.

### ■ Intervenciones

De un total de 357 pacientes que fueron cribados, 145 fueron aleatorizados. Se dividieron en seis cohortes (cohortes A hasta E con 24 pacientes y la cohorte F con 25 pacientes), que recibieron una dosis de roxadustat

fija o variable, según el peso, y con un régimen de mantenimiento de tres o dos veces por semana.

La dosis de inicio fue titulada en las cohortes A, B y E, según el peso del paciente, entre 60 y 150 mg, tres veces por semana. Una vez alcanzada la respuesta inicial, la frecuencia de administración se mantuvo o se redujo en las diferentes cohortes, para valorar el efecto de la frecuencia de administración en el mantenimiento de la Hb objetivo (tabla 1). En esta fase de mantenimiento, la dosis se modificó para mantener una Hb objetivo entre 11-13 g/dl para las cohortes A, B, E y F, y entre 10,5-12 g/dl para las cohortes C y D. La dosis se disminuyó cuando: el aumento de la Hb fue > 1,5 g/dl dentro de las 3 primeras semanas, ≥ de 2 g/dl durante 2 semanas de tratamiento o valores de Hb ≥ 14 g/dl en cualquier momento.

Se permitió el uso de hierro oral pero no intravenoso.

### ■ Variables de resultado

#### ■ Variable principal

Valor de Hb. La respuesta se definió como un incremento de la Hb ≥ 1 g/dl y un valor de Hb ≥ 11 g/dl. El principal objetivo del estudio fue la proporción de pacientes de cada cohorte que alcanzó la respuesta de la Hb al final de la semana 16. Se evaluó también el valor de Hb a las 24 semanas de tratamiento, y la Hb media a lo largo de todo el estudio.

#### ■ Variables secundarias

Determinaciones de hepcidina, hierro sérico, transferrina, TSAT y ferritina. Perfil lipídico. Eventos adversos (EA).

### ■ Estadística

Se incluyeron 24 pacientes por cohorte. La población evaluable consistió en los pacientes que recibieron al menos 2 semanas de tratamiento con medidas de Hb válidas basalmente y postratamiento.

Se realizó un análisis de covarianza para calcular el incremento de la Hb (basal-tras tratamiento). El tiempo estimado de respuesta se calculó por un análisis de

Tabla 1. Dosis de cada cohorte

Cohorte	Tiempo tratamiento (semanas)	Dosis de inicio			Dosis de mantenimiento
		40-60 kg	> 60-90 kg	> 90-140 kg	
A (n = 23)	16	60 mg	100 mg	140 mg	3/semana
B (n = 24)	16	60 mg	100 mg	140 mg	3 a 2/semana*
C (n = 23)	24	50 mg independiente del peso			3/semana
D (n = 24)	24	100 mg independiente del peso			3/semana
E (n = 24)	24	70 mg	100 mg	150 mg	2 a 1/semana*
F (n = 25)	24	70 mg independiente del peso			3 a 2 y a 1/semana*

\*Reducción de la frecuencia de la dosis cuando se alcanza la respuesta de la hemoglobina.

Kaplan-Meier. Análisis adicionales incluían ANOVA simple y mixto para medidas repetidas y chi-cuadrado. Se consideró significativo si  $p \leq 0,05$  no ajustado para múltiples comparaciones. Los valores de Hb en pacientes que recibieron una transfusión fueron censurados después de esta.

#### ■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio diseñado por FibroGen, junto con los dos primeros investigadores firmantes del trabajo. FibroGen fue responsable de la recogida y análisis de los datos. Ocho de los autores reconocieron trabajar para FibroGen o tener acciones de la compañía.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Seis grupos homogéneos de pacientes. Edad media de 64,4 años, mujeres 63 %; diabéticos 62,8 % e hipertensos 54,4 %. El valor medio de Hb fue de 9,7 g/dl (rango entre 7-10,7), 77,2 % con ferritina > 100 y 22,8 % con ferritina  $\leq$  100 ng/ml. El 59,3 % con TSAT > 20 % y el 40,7 % con TSAT  $\leq$  20 %. Solo un 52,4 % de los pacientes tenía parámetros adecuados del metabolismo férrico (ferritina > de 100 ng/ml y TSAT > 20 %).

Doce pacientes (8,3 %) no completaron el estudio (cinco por retirada del consentimiento, dos por EA, de los cuales cuatro fueron muertes y uno por no adherencia al tratamiento).

Cuarenta y cinco pacientes de los 145 recibían hierro oral en el momento de la aleatorización y continuaron hasta el final del estudio, ocho pacientes iniciaron hierro oral durante la fase de tratamiento.

### Valores de laboratorio

#### Variable principal

La tasa acumulativa de respuesta de la Hb en toda la cohorte fue del 91 % (tabla 2). El tiempo medio en obtener la respuesta fue menor en las cohortes con una dosis semanal de inicio mayor: 28 días en las cohortes A, B y D frente a 35 en la cohorte E, 49 en la cohorte C y 56 días en la cohorte F.

*En la fase de corrección:* durante las 4 primeras semanas de tratamiento, la media de la Hb se elevó entre 0,6 y 1,7 g/dl. La elevación fue mayor en las cohortes que recibieron dosis más altas al inicio (A, B y D).

*En la fase de mantenimiento:* en los grupos A, B y D, los valores de Hb se mantuvieron estables hasta el final del estudio. Las dos cohortes con tratamiento tres veces por semana (A y D) lograron una corrección inicial de la Hb en el 83 y el 100 % de los pacientes. Esta respuesta se mantuvo en el 70 y 96 % de los casos tras 8 semanas de tratamiento.

**Tabla 2. Proporción de pacientes que presentan una respuesta de la hemoglobina (Hb)**

Cohorte	Respondedores n (%)	Hb, media ( $\pm$ SD), g/dl
A (n = 23)	19 (82,6) <sup>a</sup>	+1,71 ( $\pm$ 0,21)
B (n = 24)	24 (100) <sup>a</sup>	+1,09 ( $\pm$ 0,20)
C (n = 23)	21 (91,3) <sup>b</sup>	+0,57 ( $\pm$ 0,21)
D (n = 24)	23 (95,8) <sup>b</sup>	+1,53 ( $\pm$ 0,20)
E (n = 24)	23 (95,8) <sup>b</sup>	+0,77 ( $\pm$ 0,20)
F (n = 25)	21 (84) <sup>b</sup>	+0,61 ( $\pm$ 0,20)

<sup>a</sup>A las 16 semanas de tratamiento.

<sup>b</sup>A las 24 semanas de tratamiento.

En los grupos D y E, el 96 % de los pacientes alcanzó la corrección inicial con una durabilidad de la respuesta en el 92 y el 75 % de los pacientes, respectivamente.

La corrección de la Hb fue independiente de los valores basales de proteína C reactiva y de los parámetros férricos.

#### Variables secundarias

- *Metabolismo del hierro*: la hepcidina, la ferritina y la TSAT descendieron significativamente a las 16 semanas de tratamiento y después tendieron a mantenerse estables. La TIBC (capacidad total de fijación de hierro) se incrementó significativamente al inicio y también se estabilizó (tabla 3).
- *Perfil lipídico*: el colesterol descendió a las 8, 16 y 24 semanas de tratamiento, siendo más significativa la reducción en pacientes con valores de colesterol > 200 y similares las reducciones en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Estos cambios fueron independientes del uso de estatinas.
- *EA*:
  - EA graves: cardíacos (3,4 %), gastrointestinales (2,1 %), infecciones (2,1 %), metabólicos (2,1 %) y renales (4,9 %). Cuatro de los EA de origen cardíaco fueron fatales, aunque ninguno se relacionó con el tratamiento.
  - EA leves: gastrointestinales, edemas periféricos, infecciones, neurológicos e hipertensión.

**Tabla 3. Parámetros del metabolismo férrico**

	Cambios a las 16 semanas	p	Cambios al final	p
Hepcidina (ng/ml)	-27,7	0,004	21,7	0,017
Hierro ( $\mu$ g/dl)	1,1	ns	14,3	< 0,001
TSAT (%)	-2,7	0,002	4,3	< 0,001
Ferritina (ng/ml)	-85,9	< 0,001	-45	< 0,001
TIBC ( $\mu$ g/dl)	40,4	< 0,001	5,3	ns
VCM (fl)	1,2	0,001	0,1	ns
CHr (pg)	0,2	ns	1,3	< 0,001
Plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	-12,5	0,008	-26	< 0,001

CHr: concentración de hemoglobina reticulocitaria; ns: no significativo; TIBC: capacidad total de fijación de hierro; TSAT: saturación de transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con roxadustat durante 24 semanas en pacientes con CKD no diálisis corrige la anemia, independientemente de la inflamación y de los parámetros del metabolismo férrico. A diferencia de otros ESA, el mantenimiento de los valores de Hb no precisa terapia con hierro intravenoso. Los valores de hepcidina disminuyen durante el estudio, aumentando la absorción intestinal de hierro y el transporte enzimático. Esta respuesta fue independiente del grado de inflamación basal de los pacientes. La utilización de este fármaco se asoció con un conteo estable en el número de plaquetas y descenso del volumen corpuscular medio. Además, roxadustat redujo significativamente los valores de colesterol total y de cLDL.

El fármaco fue bien tolerado y los EA cardiovasculares fueron reportados antes de alcanzar valores de Hb > 11 g/dl. El riesgo de hipertensión fue inferior al reportado con otros ESA.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El roxadustat es un novedoso fármaco diseñado para la corrección de la anemia en la CKD. Es un inhibidor de la prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia, que promueve la eritropoyesis mediante un incremento en la síntesis de eritropoyetina endógena y de su receptor. Además, incrementa la absorción y el transporte de hierro y desciende los valores de hepcidina, con lo cual mejora la utilización del hierro.

En nuestra opinión, el roxadustat aporta una serie de ventajas sobre otros agentes eritropoyéticos. Por una parte, permite obviar la utilización de hierro intravenoso, con todos los efectos secundarios que conlleva: aumento del estrés oxidativo, mayor riesgo de infecciones y hospitalizaciones y posibilidad de anafilaxia. En segundo lugar, roxadustat es eficaz de forma independiente del grado de inflamación de los pacientes. En estudios previos se ha publicado que los pacientes con CKD que reciben dosis elevadas de ESA, que son los pacientes más inflamados, son los que presentan mayor mortalidad.

Otra ventaja adicional es la ausencia de hipertensión como efecto secundario del tratamiento, a diferencia de otros ESA, disminuyendo el riesgo de eventos cardiovasculares.

Finalmente, su administración por vía oral facilita su utilización en pacientes ambulatorios que no han iniciado diálisis.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Anemia

**Subespecialidad:** Enfermedad renal crónica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Anemia. Enfermedad renal crónica. Agentes estimulantes de la eritropoyesis

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-33.
2. Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1665-73.
3. Provenzano R, Besarab A, Wright S, Dua S, Zeig S, Nguyen P, et al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:912-24.