

¿Puede ser el rituximab una opción terapéutica de primera línea en pacientes con nefropatía membranosa idiopática grave?

Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al; GEMRITUX Study Group. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6 Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:348-58.

Análisis crítico: **Eduardo Gutiérrez, Enrique Morales, Manuel Praga**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2017;9(1):30-32

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto, controlado con placebo, realizado desde el 17 de enero de 2012 al 3 de julio de 2014. El período de intervención fue de 6 meses, que se amplió con un estudio de observación hasta los 24 meses. Los pacientes fueron analizados basalmente en la semanas 1 y 2 y a los 3, 6 y 24 meses. Registrado en clinicaltrials.gov: NCT01508468.

■ Asignación

- Aleatorizado 1:1 (rituximab [RTX] frente a placebo).

■ Enmascaramiento

- No aplicable.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 31 hospitales franceses.

■ Criterios de inclusión

Pacientes con nefropatía membranosa idiopática (NMI) biopsiada en los últimos 2 años. Mayores de 18 años. Proteinuria $\geq 3,5$ g/día o cociente proteinuria/creatinina ≥ 3.500 mg/g. Albúmina < 3 g/dl (SN completo pese a tratamiento óptimo con bloqueo del SRAA durante 6 meses). Filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD-4 > 45 ml/min/1,73 m².

■ Criterios de exclusión

NM secundarias; embarazo/lactancia; infección activa; inmunosupresión en los 3 meses previos; hepatitis B activa o sin desarrollo de anticuerpos.

■ Intervención(es)

- Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 de esta manera:
- Grupo tratamiento de sostén (n = 38): tratamiento no inmunosupresor antiproteinúrico (NIAT).
 - Grupo de tratamiento con RTX (n = 37): los pacientes recibieron RTX a la dosis de 375 mg/m² el día 1 y el día 8 (2 únicas dosis). Todos ellos también recibieron tratamiento NIAT.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo principal combinado de remisión parcial (RP) y/o remisión com-

pleta (RC) a los 6 meses de seguimiento (las definiciones utilizadas fueron de acuerdo a las guías KDIGO-2012).

■ Variables secundarias

Las variables secundarias fueron: a) variación de la proteinuria, cociente proteinuria/creatinina en orina a los 3 y 6 meses; b) variación de la albúmina a los 3 y 6 meses; c) evolución de la función renal (creatinina sérica y FGe) a los 3 y 6 meses; d) modificación del perfil lipídico: triglicéridos, colesterol total y cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad); e) variación en el peso; f) porcentaje de pacientes que requirieron diuréticos; g) pacientes con anticuerpos antirreceptor tipo M de la fosfolipasa A2 (anti-PLA2R) positivos basalmente, en el día 8 y a los 3 y 6 meses; porcentaje de pacientes con disminución de anti-PLA2R a los 3 y 6 meses; título de anticuerpos anti-PLA2R basalmente, en el día 8 y a los 3 y 6 meses en todos los pacientes y en los pacientes con títulos basales positivos. Se evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzaron un nuevo concepto como "remisión inmunológica completa", y h) determinación de linfocitos B CD19 a los 3 y 6 meses. Probablemente debido al corto seguimiento se incluyó un objetivo secundario post-hoc definido como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción de proteinuria $> 50\%$ junto con un incremento de un 30% de la albúmina sérica a los 6 meses de seguimiento.

■ Tamaño muestral



Se seleccionaron 80 pacientes, de los que finalmente fueron aleatorizados 77 (3 no firmaron el consentimiento informado). Se realizó cálculo previo del tamaño muestral que garantizara alcanzar la potencia estadística deseada (estimación de medias y proporciones con un error absoluto ϵ y una confianza $1-\alpha$) asumiendo una tasa de remisión del 20% en el grupo NIAT. Treinta y nueve pacientes fueron aleatorizados a la rama de RTX + NIAT, de los que finalizaron el seguimiento 37 (2 retiradas tempranas por decisión del investigador principal) y 38 fueron a la rama de NIAT, 35 se siguieron durante 3 meses (1 excluido por "violación" del protocolo y 2 por decisión del investigador) y finalizaron el estudio 32 pacientes (3 exclusiones por decisión del investigador principal).

■ Estadística

Se realizó análisis con intención de tratar en todo paciente aleatorizado a cualquiera de los 2 grupos de tratamiento. El ensayo fue diseñado para establecer la superioridad del RTX en términos de eficacia definida por el número de remisiones. Se realizaron análisis de regresión logística para identificar potenciales factores pronósticos de remisión. Las posibles variables de interés

fueron analizadas en estudios univariados y multivariados. Se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.3.

■ Promoción

El patrocinador del estudio fue una entidad pública (Assistance Publique-Hôpitaux de París) y recibió financiación de diferentes becas, entre ellas una del Ministerio de Sanidad de Francia. El rituximab fue donado por Hoffmann-La Roche.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

La variable principal del estudio (RC y/o RP) no se alcanzó a los 6 meses, que fue el tiempo inicialmente previsto para el ensayo. La tasa de remisión en el grupo control fue del 21%, frente al 35% en el grupo de RTX ($p = 0,21$). Por lo tanto, el objetivo primario no obtuvo significación estadística en el tiempo para el que se diseñó. El objetivo primario sí se alcanzó cuando el ensayo se amplió a un período de observación de hasta los 24 meses. En estos 18 meses adicionales, no recogidos en el diseño inicial, se observó un incremento de la remisión hasta el 34,2% en el grupo control (13/38; 5 pacientes durante el período de seguimiento) y hasta el 64,9% en el grupo de RTX (24/37; 11 pacientes durante el período de seguimiento) ($p < 0,01$). Es importante resaltar que todos los pacientes se incluyeron con intención de tratar. La RC se alcanzó en solo 7 pacientes en el grupo RTX, frente a únicamente 1 en el grupo NIAT (el 18,9 frente al 2,6%; $p = 0,03$), con un tiempo medio en alcanzar la remisión de 7 meses (5,5-10,5).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El efecto positivo del RTX en la remisión de la proteinuria (RP y/o RC) ocurre a partir de los 6 meses, consiguiéndose una tasa de remisión significativamente superior en la rama con RTX frente al tratamiento conservador. Los valores de anticuerpos anti-PLA2R son marcadores tempranos del efecto positivo del RTX. El RTX tiene un buen perfil de seguridad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La justificación del ensayo se sustenta en la ausencia de una evidencia robusta sobre la eficacia del RTX en el tratamiento de la NMi. Diversos estudios observacionales han demostrado que el RTX podría inducir una tasa similar o incluso superior de respuesta (RC y/o RP) con menos efectos secundarios en comparación con terapias basadas en agentes alquilantes o calcineurínicos. En estos estudios, la tasa de remisión global oscilaba entre el 65-85%, con una respuesta media obtenida entre los 5 y 24 meses similar a la descrita con el resto de tratamientos ensayados.

Este estudio es el primer ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que intenta demostrar la superioridad de una pauta de 2 dosis de RTX frente a un tratamiento de soporte convencional, hecho que le otorga un gran valor clínico. Sin embargo, el objetivo primario del estudio no fue alcanzado a los 6 meses, el 21% en el grupo control frente al 35% en el grupo con RTX (no significativo). Para lograr dicho objetivo fue preciso prolongar el estudio con un período de observación de hasta 24 meses, tiempo en el cual la remisión se incrementó hasta el 34% en el grupo control y hasta el 65% en el grupo con RTX, con lo que se alcanzó la significación estadística ($p = 0,01$) tras una mediana de seguimiento de 17 meses (tabla 1). La mediana de la remisión fue de 7 meses, dato que orienta

Tabla 1. Resultados del análisis de eficacia del tratamiento a lo largo del seguimiento

	Grupo RTX (n = 37)	Grupo NIAT (n = 38)	OR (IC del 95%)	p
Remisión (RC y/o RP)	13 (35,1%)	8 (21,1%)	–	0,21
Disminución anti-PLA2R (3 meses)	14/25 (56%)	1/23 (4,3%)	–	< 0,001
Remisión a los 24 meses	24 (64,9%)	13 (34,2%)	3,5 (1,7-9,2)	< 0,01

Anti-PLA2R: antirreceptor tipo M de la fosfolipasa A2; IC: intervalo de confianza; NIAT: no inmunosupresor antiproteinúrico; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; OR: *odds ratio*; RTX: rituximab.

sobre la opción de buscar un tiempo ideal objetivo de al menos 12 meses para futuros ensayos. Esto se apoya, además, en el interesante hallazgo de una alta tasa de remisión espontánea en el grupo control, no solo durante los primeros 6 meses sino también en los siguientes 18 meses (13%). Entre las posibles explicaciones del fallo en el objetivo primario del estudio se podría aducir la alta tasa de remisión espontánea en el grupo control, la tasa de remisión menor de lo esperado en el grupo con RTX y, especialmente, la corta duración del ensayo, y más si tenemos en cuenta que la proteinuria se puede comportar como un marcador tardío de eficacia del tratamiento. En un análisis posterior (post-hoc), un objetivo combinado definido como una reducción de la proteinuria > 50% con un incremento > 30% en la albúmina a los 6 meses se alcanzó significativamente más en el grupo con RTX. Sin embargo, el efecto positivo sobre la albúmina y el título de anticuerpos anti-PLA2R fue temprano, y ya se observó a los 3 meses y se confirmó a los 6 meses. Una de las principales fortalezas del estudio es la monitorización de los anti-PLA2R, acuñándose el término de “remisión inmunológica completa”, que se alcanzó en el 56% a los 3 meses y en el 50% a los 6 meses en el grupo con RTX, frente al 4,3 y el 12% a los 3 y 6 meses en el grupo control ($p = 0,004$). A su vez, en el estudio multivariable el título de anticuerpos basales (< 275,5 RU/ml) fue el único factor asociado con la remisión a los 6 meses sin que se encontrara significación con los clásicos factores clínicos de predicción de evolución a largo plazo. Por otro lado, en este estudio se confirma que los valores de linfocitos CD20 no predicen la remisión de la proteinuria, hecho que puede ser relevante a la hora de monitorizar y establecer estrategias terapéuticas futuras.

Una conclusión importante del estudio es la seguridad del RTX. De esta manera se puede decir que 2 dosis de RTX (375 mg/m²) no se asociaron con efectos secundarios relevantes, a diferencia de lo descrito con otras pautas inmunosupresoras. Otra de las conclusiones a considerar en el futuro es la posibilidad de incluir en el concepto de remisión los valores séricos de albúmina y los títulos de anticuerpos anti-PLA2R. La importancia de este ensayo radica fundamentalmente en ser el primer ensayo diseñado para demostrar la utilidad del RTX como primera línea de tratamiento en la NMI.

Sin embargo, el ensayo cuenta con algunas debilidades que obligarán a nuevos estudios de confirmación como son el recortado tiempo de seguimiento (los autores refieren que ha sido “deliberado” para evitar heterogeneidad en el tratamiento), que imposibilita valorar la influencia de la inmunosupresión en la tasa de recurrencia (uno de los principales hándicaps de las pautas basadas en calcineurínicos), y el elevado número de remisiones parciales junto con el acontecer de dichas remisiones en un porcentaje importante de los casos durante el período de observación.

Para aportar más información sobre la utilidad del tratamiento inmunosupresor en la NMI están en marcha 2 estudios aleatorizados prospectivos controlados como el MENTOR (NCT 01180036), que aportará datos sobre el tratamiento con ciclosporina frente a RTX, y el estudio STARMEN (NCT 01955187), en el que se comparará la pauta modificada de Ponticelli con esteroides y ciclofosfamida frente a tacrolimus con una dosis de RTX previa a la retirada del calcineurínico.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se trata del primer estudio prospectivo aleatorizado para evaluar la eficacia del RTX en el tratamiento de primera línea de la NMI, lo que le confiere un gran valor clínico. Pese a que el estudio tiene importantes limitaciones y debilidades, aporta información relevante que viene a confirmar la necesidad de esperar el tiempo suficiente en busca de la remisión espontánea, la necesidad de tiempos de seguimiento más prolongados para evaluar correctamente la tasa global de remisión y de recidiva y la posible utilidad de los anticuerpos anti-PLA2R como biomarcadores tempranos de respuesta y predictores basales de esta.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Nefropatía membranosa

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Nefropatía membranosa. Rituximab. Proteinuria. Remisión completa y parcial. Anticuerpos anti-PLA2R

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte —primer estudio aleatorizado de tratamiento con rituximab en NMI— (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: www.cebm.net/ocebml-levels-of-evidence).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Cattran DC, Brenchley P. Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:i22-9.
- Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:443-58.
- Ponticelli C, Glassock RJ. Membranous nephropathy—a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:609-16.