

¿Ofrece clazakizumab la posibilidad de reducir la inflamación de nuestros pacientes en diálisis de forma segura?

Chertow GM, Chang AM, Felker GM, Heise M, Velkoska E, Fellström B, et al. IL- 6 inhibition with clazakizumab in patients receiving maintenance dialysis: a randomized phase 2b trial. Nat Med. 2024;30:2328-36. doi: 10.1038/s41591-024-03043-1

Análisis crítico: Manuel Parra¹, Paula Gandía¹, Pablo Molina^{1,2}

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Dr Peset, Valencia

²Departamento de Medicina. Universitat de València, Valencia

NefroPlus 2024;16(2):47-50

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, enmascarado y multicéntrico, de fase 2b, que examina, tras un seguimiento de 12 semanas, la seguridad y eficacia de tres dosis de clazakizumab sobre los marcadores de inflamación asociados a eventos adversos cardiovasculares mayores.

■ Asignación

- Aleatorización 1:1:1:1 en tres grupos según dosis crecientes de clazakizumab (2,5, 5 y 10 mg) frente a placebo. La aleatorización se estratificó según valores basales de proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible (PCR_{us}): entre 2 y 6 mg o mayor de 6 mg.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Se incluyó a 123 pacientes en programa de hemodiálisis crónica en 56 clínicas de diálisis de EE. UU., Canadá, Bélgica, Alemania y Australia.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Pacientes adultos en tratamiento con diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) durante al menos 12 semanas.
- Niveles basales de PCR_{us} mayores de 2 mg/l durante el cribado.

Antecedentes de diabetes o enfermedad cardiovascular (incluyendo enfermedad arterial coronaria o vasculopatía periférica).

■ Criterios de exclusión más importantes

- Inmunodeficiencia primaria o secundaria (incluye uso de inmunosupresores).

- Prueba positiva de tuberculosis (TB) mediante ensayo de liberación de interferón γ (p. ej., QuantiFERON-TB) o antecedentes de tuberculosis latente sin haber completado un ciclo completo de tratamiento profiláctico.
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) (HBsAg o DNA VHB positivos) o virus de la hepatitis C (VHC) (RNA VHC positivo).
- Infección activa clínicamente significativa durante los 14 días previos al cribado. Infección fúngica invasiva actual u otras infecciones oportunistas, o antecedentes o de celulitis recurrente.
- Alteraciones analíticas incluyendo neutropenia (< 2.000/mm³), trombopenia (< 100.000/mm³) o elevación marcada de enzimas hepáticas o bilirrubina.
- Cualquier enfermedad potencialmente mortal que se prevea que pueda causar la muerte en un plazo de 12 meses (que no sea enfermedad cardiovascular).
- Cardiopatía isquémica aguda reciente (< 90 días).
- Presencia de insuficiencia cardíaca con grado 3-4 de la New York Heart Association (NYHA).
- Cirugía mayor reciente (< 3 meses) o programada. Revascularización coronaria planificada en el momento del cribado.
- Trasplante de riñón programado en los 6 meses siguientes al cribado.
- Antecedentes de enfermedad desmielinizante.
- Enfermedad oncológica en los 5 años previos (excepto carcinoma dermatológico basocelular o escamoso extirpado, o carcinoma cervical *in situ* no recurrente).
- Hemorragia clínica grave activa o reciente (< 30 días después del cribado).
- Alto riesgo de perforación gastrointestinal (GI) definido por antecedentes de perforación GI, enfer-

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- medad inflamatoria intestinal (excepto colitis ulcerosa totalmente extirpada), úlcera péptica (< 12 meses antes de la selección), enfermedad diverticular o diverticulitis, o derivación gástrica previa.
- Hipertensión arterial (HTA) mal controlada (presión arterial sistólica [PAS] ≥ 170 mmHg o presión arterial diastólica [PAD] ≥ 110 mmHg prediálisis, de manera habitual en el último mes).
 - Parámetros de diálisis inadecuados con Kt/V < 1,2 en hemodiálisis (HD), o Kt/V medio < 1,7 en diálisis peritoneal (DP).
 - Antecedentes de incumplimiento de tratamientos médicos incluyendo tratamientos de hemodiálisis.
 - Abuso continuado de alcohol o drogas.
 - Embarazo, lactancia o ausencia de anticoncepción adecuada.

■ Intervenciones

- Se establecieron cuatro grupos de intervención:
- Grupo I (n = 32): clazakizumab 2,5 mg administrado por vía intravenosa cada 4 semanas.
 - Grupo II (n = 32): clazakizumab 5 mg administrado por vía intravenosa cada 4 semanas.
 - Grupo III (n = 32): clazakizumab 10 mg administrado por vía intravenosa cada 4 semanas.
 - Grupo placebo (n = 31).

■ Variables de resultado

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el inicio hasta la semana 12 de los niveles de PCR_{us}, expresado como la reducción en la media geométrica en cada uno de los grupos. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron una PCR_{us} < 2 mg/dl en la semana 12, así como los cambios desde el valor basal hasta la semana 12 en las concentraciones de fibrinógeno, proteína amiloide A sérica, fosfolipasa A₂, lipoproteína (a) y albúmina, todos ellos biomarcadores sanguíneos de la actividad de interleucina 6 (IL-6).

■ Tamaño muestral



Se estableció un tamaño muestral de 30 participantes por grupo (120 en total) para alcanzar una potencia superior al 97% y determinar una reducción del 80% en PCR_{us} al comparar los grupos tratados con clazakizumab frente a placebo.

■ Promoción

El ensayo clínico fue promocionado por CSL Boering, empresa farmacéutica que participó activamente en la recogida y análisis de datos, así como en la publicación de los resultados.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los participantes eran una muestra representativa poblacional en cuanto a sexo, edad y etnia (excepto la asiática) de la población norteamericana. Los grupos fueron comparables en cuanto a características basales clínicas y demográficas. Además, se aleatorizó también el rango de PCR_{us} en sangre para evitar desigualdades en la PCR_{us} basal entre grupos. Todos los grupos incluyeron únicamente a pacientes en hemodiálisis.

Variable principal

El tratamiento con clazakizumab redujo significativamente las concentraciones séricas de PCR_{us} en la semana 12 en el 86, el 90 y el 92% en relación con el placebo en los pacientes aleatorizados a 2,5, 5 o 10 mg de clazakizumab, respectivamente (todas las p < 0,0001), cumpliendo el criterio de valoración principal, como queda reflejado en la tabla 1.

Tabla 1. Concentraciones de PCR_{us} en los grupos de clazakizumab y placebo

	Clazakizumab 2,5 mg (n = 32)	Clazakizumab 5 mg (n = 32)	Clazakizumab 10 mg (n = 32)	Placebo (n = 31)
Proteína C-reactiva (PCR) basal media (mg/ml) [rango: 25-75%]	9,5 [5,2-32,3]	7,2 [3,6-15]	8,94 [5,4-22,9]	7,3 [4,5-16,2]
Variación (%) en la semana 12	-86	-90	-92	+19
Proporción de pacientes con PCR < 2 mg/l en la semana 12	79%	82%	79%	0%

Variables secundarias

El tratamiento con clazakizumab redujo las concentraciones séricas de amiloide A, lipoproteína (a), fibrinógeno, fosfolipasa A2 secretora y aumentó las concentraciones séricas medias de albúmina a las 12 semanas, en relación con el placebo:

- Proteína amiloide A sérica: -60% (con clazakizumab 5 mg), -66% (con clazakizumab 10 mg) y -65% (con clazakizumab 15 mg).
- Lipoproteína (a): -38% (con clazakizumab 5 mg), -37% (con clazakizumab 10 mg), -52% (con clazakizumab 15 mg).
- Fibrinógeno: -34% (con clazakizumab 5 mg), -37% (con clazakizumab 10 mg), -43% (con clazakizumab 15 mg).
- Fosfolipasa A2 secretora: -49% (con clazakizumab 5 mg), -56% (con clazakizumab 10 mg), -51% (con clazakizumab 15 mg).
- Albúmina: +0,28 g/dl (con clazakizumab 5 mg), +0,25 g/dl (con clazakizumab 10 mg) y +0,21 g/dl (con clazakizumab 15 mg).

La proporción de pacientes que alcanzaron una $PCR_{us} < 2,0$ mg l⁻¹ fue del 79, el 82 y el 79% en los grupos de 2,5, 5 y 10 mg de clazakizumab, respectivamente, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo.

Efectos secundarios

El riesgo de muerte fue similar en los cuatro grupos y ninguna causa de muerte fue atribuible al fármaco de estudio. Los eventos adversos graves fueron similares en todos los grupos y no se relacionaron con el fármaco. Se observaron infecciones graves con una frecuencia similar en los grupos de placebo, clazakizumab 2,5 mg y clazakizumab 5 mg, pero fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de clazakizumab 10 mg.

No se observó ningún caso de trombocitopenia o neutropenia sostenida de grado 3 o 4.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes en programa de diálisis crónica con inflamación documentada se beneficiaron del tratamiento con clazakizumab, tanto por una reducción de los biomarcadores inflamatorios asociados a eventos cardiovasculares como por un incremento de los niveles de albúmina sérica, consiguiendo mantener un aceptable perfil de seguridad y una buena tolerancia al fármaco.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), especialmente aquellos en diálisis, presentan tasas de mortalidad y morbilidad cardiovascular inaceptablemente altas, incluso a pesar de un control adecuado de los factores de riesgo clásicos. Al igual que en la población general, la inflamación sistémica crónica también se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis. Marcadores inflamatorios, como las concentraciones séricas de IL-6 y PCR, suelen estar elevados en las personas con ERC en diálisis y se asocian a mayor mortalidad y aparición de eventos cardiovasculares en esta población. Por todo ello, es posible que un enfoque terapéutico dirigido a la vía de la IL-6 pueda reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad de las personas en diálisis. Sin embargo, los estudios de agentes antiinflamatorios dirigidos a reducir la morbimortalidad cardiovascular y no cardiovascular en esta población son escasos o poco concluyentes.

Clazakizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de alta afinidad que se dirige al ligando de la IL-6 para disminuir la inflamación, lo que supone una nueva esperanza para abordar el tratamiento de las personas en diálisis. Es un fármaco con un potente efecto antiinflamatorio y con un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad demostrado en ensayos clínicos de otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide o la artritis psoriásica.

En este ensayo en fase 2b, se evidencia su eficacia antiinflamatoria también en la población en diálisis con inflamación documentada, al reducir de forma significativa los niveles de PCR_{us} y otros marcadores inflamatorios relacionados con la enfermedad cardiovascular, en comparación a placebo.

El perfil de seguridad de clazakizumab pareció aceptable y coherente con su mecanismo de acción. Mientras que se observó un aumento en el número de infecciones graves en los pacientes con mayor dosis de clazakizumab (10 mg), su frecuencia fue similar en los grupos de placebo, clazakizumab 2,5 mg y clazakizumab 5 mg. En este sentido, conviene destacar que las dosis empleadas en el estudio han sido menores a las utilizadas en ensayos de otras enfermedades inflamatorias, lo que justificaría la ausencia de leucopenias o trombopenias graves mantenidas en el tiempo.

El ensayo clínico presenta varias fortalezas en su diseño, como el enmascaramiento doble y la asignación aleatoria de los tratamientos. Además, el hecho de que la aleatorización se estratificase según niveles basales de PCR_{us} permitió homogeneizar el grado de inflamación basal entre los grupos. En cuanto a las limitaciones, se trata de un ensayo con un tamaño muestral modesto que no

permitió un análisis estratificado por subgrupos (p. ej., por sexo, según acceso vascular, etc.) y con tiempo de seguimiento corto, por lo que desconocemos el impacto por la incidencia de infecciones u otras reacciones adversas en caso de una exposición más prolongada a clazakizumab. Tampoco se ha tenido en cuenta si durante el seguimiento los pacientes han iniciado otras terapias con posible efecto antiinflamatorio, como puede ser la colchicina. También se echan en falta especificaciones en cuanto a la técnica de diálisis empleada, aunque esta limitación queda probablemente solventada con la adecuada aleatorización de los grupos. Además, no se incluyó ningún paciente en diálisis peritoneal.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este ensayo indican que, en personas con ERC en diálisis y cierto grado de inflamación, el clazakizumab redujo los biomarcadores inflamatorios asociados a acontecimientos cardiovasculares con un perfil de seguridad aceptable. De acuerdo con los resultados de esta fase 2b del ensayo, la dosis que parece que aporta el mayor beneficio con el mejor perfil de seguridad corresponde a la dosificación intermedia de 5 mg mensuales de clazakizumab y esta dosis será puesta a prueba en la fase 3 del ensayo, actualmente en desarrollo.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis

Tema: Inflamación y riesgo cardiovascular

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Clazakizumab. Inflamación. Hemodiálisis. PCR ultrasensible

NIVEL DE EVIDENCIA: 2 (primer ensayo aleatorizado con clazakizumab)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: No aplicable (ensayo de fase 2b)

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ NOTAS CLÍNICAS

El estudio CANTOS¹ ya abrió una puerta a la realización de ensayos clínicos con moléculas dirigidas al bloqueo de la acción de IL-6. En este ensayo clínico se empleó canakinumab (molécula dirigida contra IL-1 β) como terapia antiinflamatoria en enfermedad aterosclerótica y se demostró reducción de eventos cardiovasculares particularmente en aquellos pacientes con mayor reducción en los niveles de IL-6².

Clazakizumab se está probando también en otras áreas de la Nefrología. El estudio IMAGINE³ supone el primer ensayo clínico de fase 3 que investiga la seguridad y eficacia de clazakizumab en receptores de trasplante renal con rechazo crónico activo mediado por anticuerpos, y es el mayor ensayo controlado con placebo en esta población de pacientes.

El potencial de las terapias antiinflamatorias ya se ve reflejado en guías de práctica clínica. En las guías de 2021 de la Sociedad Española de Cardiología sobre prevención cardiovascular⁴ apareció por primera vez con nivel de evidencia A y clase de recomendación IIb el uso de colchicina a dosis bajas como prevención secundaria en enfermedad cardiovascular, sobre todo si otros factores de riesgo se encuentran insuficientemente tratados o si hay recurrencia de enfermedad cardiovascular a pesar de terapia optimizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
2. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39:3499-507. doi: 10.1093/eurheartj/ehy310.
3. Nickerson PW, Böhmig GA, Chadban S, Kumar D, Mannon RB, van Gelder T, et al. Clazakizumab for the treatment of chronic active antibody-mediated rejection (AMR) in kidney transplant recipients: Phase 3 IMAGINE study rationale and design. *Trials*. 2022;23:1042. doi: 10.1186/s13063-022-06897-3.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2022;75:429.