

¿Es posoleucel una alternativa segura para tratar la infección por poliomavirus BK en trasplantados renales?

Chandraker A, Regmi A, Gohh R, Sharma A, Woodle ES, Ansari MJ, et al. Posoleucel in Kidney Transplant Recipients with BK Viremia: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2024;35:618-29.

Análisis crítico: **Nerea Ormaetxe, Oihane Abaunza, Patricia Jiménez, Sofia Zárraga**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

NefroPlus 2024;16(2):58-61

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico de fase 2, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Duración total de 26 semanas: 2 de cribado, 12 de tratamiento y 12 de seguimiento.

■ Asignación

- Aleatorización (1:1:1) en 3 grupos de tratamiento, con estratificación en grupos de «baja viremia» y «elevada viremia».

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Realizado en 38 centros de EE. UU.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión más importantes

- Adultos.
- Trasplante renal ≥ 28 días antes de la inclusión.
- Carga viral positiva de poliomavirus BK ≤ 90 días antes del comienzo del cribado, con posterior confirmación por laboratorio central durante el cribado.
- Compatibilidad de la línea celular de posoleucel con, al menos, 2 alelos de antígenos de histocompatibilidad (HLA) del injerto renal y, al menos, 1 alelo HLA del receptor.

■ Criterios de exclusión más importantes

- Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
- Historia de enfermedad del injerto contra el huésped o síndrome de liberación de citocinas.
- Infección vírica (no por poliomavirus BK), bacteriana o fúngica no controlada o progresiva, o sospecha de neumonía.
- Estar recibiendo elevada dosis de corticoides sistémicos ($> 0,5$ mg/kg/día o equivalentes), haber reci-

bido abatacept o belatacept 3 meses previos al cribado, haber recibido terapia antitimocítica en dosis $> 4,5$ mg/kg o alemtuzumab < 28 días antes de la aleatorización.

■ Intervenciones

Los participantes del grupo 1 (bisemanal) recibieron posoleucel semanal durante 3 semanas y posteriormente cada 2 semanas hasta completar 12 semanas de tratamiento.

Los participantes del grupo 2 (mensual) recibieron posoleucel semanal durante 3 semanas y posteriormente cada 4 semanas hasta completar 12 semanas de tratamiento. Los participantes del grupo 3 (placebo) recibieron placebo semanal durante 3 semanas y posteriormente cada 2 semanas hasta completar 12 semanas de tratamiento. Cada dosis de posoleucel ha sido de 4×10^7 células.

Se ha permitido la reducción de inmunosupresión según protocolo, con posterior análisis del grupo con tratamiento inmunosupresor estable (reducción inferior al 50% en uno de los principales inmunosupresores en el mes previo a la aleatorización).

El análisis de seguridad se realizó por intención de tratar, pero el de eficacia por protocolo.

Además, mediante la técnica de ELISpot se determinó la frecuencia de células T productoras de interferón γ y específico frente a virus BK en sangre periférica previo y tras administración de posoleucel.

■ Variables de resultado

La variable de resultado primaria es la seguridad de posoleucel basada en los TEAE (evento adverso emergente de tratamiento) y en los cambios clínicos del paciente (constantes vitales, exploración física y pruebas complementarias).

La variable de resultado secundaria es el cambio en la viremia BK de los pacientes que han recibido posoleucel comparado con el grupo placebo.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

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

■ Tamaño muestral



No se ha calculado formalmente un tamaño muestral. Se planeó un tamaño muestral de 60 participantes, con aproximadamente 20 participantes en cada brazo de tratamiento.

■ Promoción

Con la financiación de AlloVir, Inc. Debe tenerse en cuenta que este artículo posee múltiples autores, cada uno con sus conflictos de intereses detallados al final del artículo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se cribó a 82 participantes, pero 21 fueron excluidos por viremia BK fuera de criterio, neutropenia, retirada del consentimiento o disfunción renal. Finalmente, se aleatorizó a 61 participantes: 20 en el grupo 1 (bisemanal), 22 en el grupo 2 (mensual) y 19 en el grupo placebo. Los 3 grupos fueron estadísticamente comparables entre sí, pero cabe destacar que: en el grupo 1 hay cierta tendencia a mayor número de copias de BK basal; que el grupo 2 impresiona de mayor carga inmunosupresora, con mayor porcentaje de pacientes que reciben tacrolimus (el 91 frente al 85 y el 89%), corticoides (el 86 frente al 70 y el 63%) y micofenolato (el 45 frente al 20 y el 32%); y que en el grupo placebo hay mayor porcentaje de pacientes con otras terapias contra el BK (el 27 frente al 15 y el 14%).

Resultados en las variables principales

El porcentaje de TEAE fue similar en los 3 grupos (el 85 frente al 77 y el 84%). Los más frecuentes fueron cefalea, diarrea, elevación de la creatinina sérica y COVID-19. El porcentaje de efectos adversos (EA) atribuidos al tratamiento (a criterio del investigador) fue mayor en el grupo placebo (el 20 frente al 18 y el 26%). Ninguno de los EA graves fue atribuido al tratamiento y solo un participante abandonó el tratamiento con posoleucel debido a un EA (tuberculosis renal), el cual no fue atribuido al tratamiento a criterio del investigador. No hubo muertes, ni casos de enfermedad del injerto contra el huésped o síndrome de liberación de citocinas.

Hubo 3 casos de rechazo del injerto, todos ellos en participantes que recibieron posoleucel, pero ninguno fue secundario al tratamiento a criterio del investigador. Uno de ellos presentaba historia de rechazos previa, incluso con un episodio durante el cribado; otro de ellos presentaba tuberculosis renal y fue interpretado y tratado solamente como tuberculosis renal por su centro con buena evolución; el último de ellos, sufrió el rechazo 68 días después de la última dosis de posoleucel y coincidiendo con la reducción de la inmunosupresión. El porcentaje de participantes que desarrollaron anticuerpos donante específicos (DSA) fue similar en el grupo de posoleucel y el de placebo (7 y 5%).

Resultados en las variables secundarias

Se analizó la respuesta de la viremia BK en la semana 24, en los 58 participantes que terminaron el estudio. En el grupo 1, el 50% de los participantes consiguió una reducción de la viremia $\geq 1 \log 10$ copias/ml, frente al 30 y el 28% en el grupo 2 y en el grupo placebo, respectivamente. Esta diferencia se mantenía en el subgrupo que había mantenido la inmunosupresión estable analizado *a posteriori* (el 50 frente al 28 y el 14%). Sin embargo, como se describe en la tabla 3 del artículo, cabe resaltar que el único resultado estadísticamente significativo se objetivó al analizar la reducción $\geq 50\%$ de la carga viral de BK en el grupo 1 en los participantes con inmunosupresión estable, carga viral de BK basal ≥ 5.000 copias/ml y en los 2 primeros años postrasplante.

El efecto antiviral impresiona de ser mayor en los participantes con mayor carga viral inicial. En los participantes con inmunosupresión estable y carga viral basal ≥ 10.000 copias/ml se obtuvo una reducción de la viremia $\geq 1 \log 10$ copias/ml en el 75% de los participantes del grupo 1 (frente al 63 y el 25% del grupo 2 y el grupo placebo, respectivamente).

Otros resultados

Previamente al tratamiento, la mayoría de los participantes ($n = 42/58$, 72%) no presentaba inmunidad funcional detectable frente al virus BK en el análisis realizado mediante ELISpot. Los participantes que recibieron posoleucel con mayor frecuencia presentaron un mayor aumento de las células T específicas frente al virus BK a la semana 24, frente a los que recibieron placebo (el incremento medio fue de 2,0 veces mayor en el grupo placebo, 4,0 en el grupo 1 [bisemanal] y 1,9 en el grupo 2 [mensual]). Además, se objetivó que este efecto era superior en los que presentaban mayores cargas virales (grupo con ≥ 10.000 -10,000,000 copias/ml, frente al de 350-10.000 copias/ml) con inmunosupresión estable previa a la aleatorización.

Efectos secundarios

Al tratarse de un estudio para evaluar la seguridad del fármaco, estos ya están indicados en la variable principal.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que posoleucel podría ser una alternativa segura para tratar la infección por poliovirus BK. Por un lado, los efectos secundarios han resultado similares a los del grupo placebo. Por otro lado, se ha observado una reducción de la viremia BK en aquellos pacientes que han recibido posoleucel, especialmente a dosis más frecuentes y en individuos con cargas virales más elevadas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El manejo de la infección por poliovirus BK continúa siendo todo un reto ante la ausencia de tratamientos específicos hasta la fecha. Se trata de una infección que puede llevar a la pérdida del injerto renal, ante la cual la única medida de la que disponemos actualmente es la disminución de la inmunosupresión con el riesgo aumentado de rechazo que ello conlleva. Se han probado fármacos como leflunomida, cidofovir o inmunoglobulinas, sin que ninguno de ellos haya demostrado clara eficacia a cambio de efectos secundarios significativos, como mielotoxicidad o incluso nefrotoxicidad¹. En este marco, consideramos que es de celebrar que salgan a la luz nuevas terapias posibles frente a esta infección.

Por los resultados arrojados en este estudio, parece que el posoleucel se podría posicionar al menos como una alternativa segura, ya que no se han descrito efectos secundarios graves atribuidos a su uso. Cabe destacar que el reducido tamaño muestral (61 pacientes en total, 42 con posoleucel) y el escaso tiempo de seguimiento (12 semanas postratamiento) hayan podido sesgar los resultados, ya que efectos secundarios menos frecuentes o que requieran mayor tiempo para su aparición pueden haber quedado enmascarados. Serían necesarios ensayos con mayor tamaño muestral y tiempo de seguimiento.

Asimismo, este estudio también muestra el efecto antiviral del fármaco, pues se ha objetivado una reducción de la carga viral a las 24 semanas del estudio. Sin embargo, queda por demostrar el significado clínico de dicha reducción, con variables más sólidas como casos de nefropatía BK comprobados por biopsia renal o supervivencia del injerto. Hay que tener en cuenta también las diferencias entre los grupos señaladas previamente, de las cuales nos gustaría subrayar la diferencia en el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y en el uso de otras terapias contra el poliovirus BK. Si bien estas características pueden no haber influido significativamente en el análisis de seguridad, consideramos que pueden influir en el análisis de eficacia, por lo que sería un punto que debe tenerse en cuenta para futuros ensayos diseñados para tal causa. A pesar de ello, en todo caso estas diferencias habrían influido en contra del fármaco en este estudio: por un lado, el grupo 2 sería el que mayor carga de inmunosupresión tendría y el que obtendría peores resultados en la reducción de la viremia si hubiera sido influido negativamente por este motivo; por otro lado, el grupo placebo sería el que mayor porcentaje de uso de otros fármacos contra el BK tendría y el que mejores resultados habría obtenido si hubiera sido ayudado por estos. Por último, nos gustaría destacar que el porcentaje de uso de los imTOR ha sido similar en los 3 grupos (10% en el grupo 1 frente al 10% en el grupo 2 y el 5% en el grupo placebo), y puede existir alguna diferencia mayor entre los grupos al valorar el porcentaje de participantes que recibieron micofenolato de mofetilo (el 20 frente al 45 y el 32%). Estos grupos de fármacos inmunosupresores son los que más pueden influir en la evolución de la infección BK, tal y como nos ha enseñado el estudio TRANSFORM².

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El posoleucel se presenta como una nueva alternativa para el tratamiento de la infección BK en trasplantados renales. Parece un fármaco seguro sin que se hayan descrito eventos adversos mayores asociados a su uso, pero queda pendiente confirmarlo con estudios de mayor tamaño muestral y seguimiento. Parece que reduce la carga viral a las 24 semanas de seguimiento, aunque queda pendiente realizar estudios más dirigidos a demostrar su eficacia.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Seguridad de posoleucel

Subtema: Tratamiento de la infección BK en trasplantados renales

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Posoleucel. Poliovirus BK. Tratamiento. Seguridad. Trasplante renal

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

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

Conflicto de intereses

Las Dras. Oihane Abaunza De Juan, Nerea Ormaetxe Ruiz de Hilla, Patricia Jiménez Antuñano y Sofía Zárraga Larrondo declaran que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnson O, Jaswal D, Gill JS, et al. Treatment of Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transplantation*. 2010;89:1057-70.
2. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1979-91. doi: 10.1681/ASN.2018010009