

¿Es eficaz y seguro el tratamiento con everolimus para los angiomiolipomas renales en la esclerosis tuberosa?

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817-24.

Análisis crítico: **Vicente Barrio-Lucia**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

NefroPlus 2014;6(1):37-40

doi:10.3265/NefroPlus.pre2014.Jan.12447

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico en fase 3, controlado con placebo y con mediana de seguimiento de 36 semanas.

■ Asignación

- Aleatoria en proporción 2:1 a everolimus y placebo, estratificada por utilización de fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos y por la presencia de linfangioleiomiomatosis esporádica (LE).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- 24 centros en 11 países.

■ Pacientes

- **Criterios de inclusión:** adultos > 18 años con al menos un angiomiolipoma (AML) ≥ 3 cm de diámetro mayor y un diagnóstico definitivo de complejo de esclerosis tuberosa (CET) de acuerdo con la conferencia de consenso¹ del National Institute of Health de 1998 o de LE, diagnosticada por biopsia o por tomografía axial computarizada (TAC) de tórax.

Criterios de exclusión: AML que requirieran cirugía o que hubieran sangrado o requerido embolización en los 6 meses previos. Pacientes con LE con capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) ≤ 35 %, saturación de oxígeno ($SatO_2$) en reposo por debajo del rango de normalidad o $SatO_2 < 88$ % en el test de 6 minutos de marcha con O_2 hasta 6 l/min.

■ Intervenciones

Everolimus 10 mg al día con ajustes de dosis de acuerdo con los datos de seguridad o placebo. Se recomendó no utilizar de forma concomitante

inhibidores o inductores del citocromo P450 3A4 o p-glicoproteína.

Los pacientes recibieron el tratamiento enmascarado hasta la progresión de AML, ocurrencia de toxicidad o abandono por cualquier otra razón. Se definió progresión por aumento > 25 % en el volumen de AML (suma de los volúmenes de los AML identificados en el momento basal), aparición de un nuevo AML de al menos 1 cm de diámetro mayor, aumento > 20 % del volumen del riñón o sangrado por AML grado 2 o más de acuerdo con la versión 3.0 de Common Terminology Criteria for Adverse Events².

■ Evaluaciones

Se realizaron estudios de TAC o resonancia magnética nuclear (RMN) renal de forma basal a las 12, 24 y 48 semanas y posteriormente de forma anual tras el inicio del tratamiento. Se utilizó el mismo tipo de estudio (TAC o RMN) en cada paciente y se evaluaron de forma ciega en un centro de referencia. Las lesiones cutáneas asociadas al CET que incluyen máculas hipomelanóticas, *shagreen patch*, fibromas peri o subungueales y angiofibromas faciales se evaluaron cada 12 semanas con una escala validada de 7 puntos³.

■ Variables de resultado

Variable principal

Proporción de pacientes con una repuesta confirmada de AML definido por una reducción del volumen de AML (suma del volumen de todos los AML identificados de forma basal) ≥ 50 % y ausencia de progresión de AML.

Variables secundarias

Tiempo hasta la progresión de AML, tasa de respuesta de lesiones cutáneas, duración de respuesta de AML y de lesiones cutáneas, farmacocinética de everolimus, cambio desde valor basal y correlación con AML de moléculas

angiogénicas plasmáticas, cambio en función pulmonar en LE y seguridad.

También se recogieron otras variables exploratorias (que se presentan en otra publicación) y que incluyeron cambio en otras lesiones asociadas con CET (astrocitomas de células gigantes subependimarios, nódulos subependimarios), cambios en funciones neuropsicológicas y cognitivas, en severidad de actividad comicial, análisis de mutaciones en genes TSC1 y TSC2 y su correlación con respuesta y progresión de AML, relación entre concentración de everolimus y seguridad e incidencia de cirugía asociada a AML.

■ Tamaño muestral



Se estimó en 99 los pacientes para detectar una diferencia del 20 % en la respuesta de AML entre los tratamientos con una potencia del 93 %. Los análisis de eficacia se realizaron con todos los pacientes aleatorizados, y los de seguridad, con todos los que hubieran recibido al menos una dosis del fármaco y tuvieran al menos una evaluación, además de la basal. Los pacientes no evaluables, por abandono o cualquier otra razón, se consideraron no respondedores.

■ Estadística

Se compararon los grupos de tratamiento para las tasas de respuesta de AML y lesiones cutáneas con el test exacto estratificado de Cochran-Mantel-

Haenszel y la progresión de AML con el test de *log-rank* estratificado unilateral con significación al 2,5 %. El análisis de eficacia-exposición se realizó con un modelo lineal mixto con las variables tamaño tumoral y C_{\min} bajo transformación logarítmica. La asociación del colágeno tipo IV y VEGF-D (*vascular endothelial growth factor*) con el cambio porcentual del volumen de AML entre el basal y la semana 24 se analizó con el coeficiente de correlación de Spearman, ajustado por los niveles basales de las variables. Los análisis se realizaron con el programa SAS.

■ Ética y registro

Todos los pacientes, o su representante legal en caso de retraso del desarrollo o trastorno cognitivo, firmaron el consentimiento informado. Los comités de Ética e Investigación de los centros participantes aprobaron el protocolo. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00790400.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio financiado por el laboratorio farmacéutico Novartis, que diseñó y analizó los datos. Todos los autores tuvieron pleno acceso a los datos y atestiguan su veracidad y exhaustividad, así como que el estudio se ajustó al protocolo y al análisis estadístico preespecificado. Varios autores son empleados de Novartis, tienen acciones o han recibido honorarios como consultores de la compañía.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Entre mayo de 2009 y diciembre de 2010 se incluyeron 118 pacientes, 79 en el grupo de everolimus (GE) y 39 en el grupo placebo (GC). Al cierre del estudio (junio de 2011), 98 pacientes (83 %) recibían la medicación en doble ciego y 17 % habían abandonado, en su mayoría por progresión de la enfermedad, y esto en exclusiva en el GC. La dosis media fue de 8,6 mg/día en GE y 9,6 mg en GC.

Evaluación basal de los grupos

No hubo diferencias en las características demográficas ni severidad del CET entre los grupos, aunque más pacientes de GE presentaban astrocitomas subependimarios de células gigantes. La mediana de edad fue de 31 años (rango intercuartil 18 a 61), 78 % presentaban AML en ambos riñones y en 29 % eran > 8 cm. Al menos 40 % habían sufrido cirugía previa, incluyendo nefrectomía (19 %) o embolizaciones selectivas (25 %). Un número similar en ambos grupos (59 %) recibió de forma simultánea fármacos inhibidores o inductores del citocromo 3A4 o p-glicoproteína.

Variable principal

Tabla.

| Reducción de AML \geq 50 % | GE (n = 79) | GC (n = 39) | p |
|------------------------------|-------------|-------------|----------|
| RAR % (IC 95 %) | 42 (24-58) | | < 0,0001 |
| NNT | 3 (2-4) | | |

AML: angiomiolipomas; GC: grupo placebo; GE: grupo everolimus; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo.

La mediana de tiempo hasta la respuesta al tratamiento fue de 2,9 meses, el efecto fue consistente en todos los subgrupos evaluados (edad, género, etnia y utilización de fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos) y se mantuvo en el tiempo hasta el cierre del ensayo (rango intercuartil 10 a 85 semanas).

Variables secundarias

El tiempo hasta progresión fue menor en GE que en GC (*hazard ratio* 0,08 [IC –intervalo de confianza– 95 % 0,02-0,37], $p < 0,0001$) y las tasas estimadas (IC 95 %) de ausencia de progresión a los 12 meses fueron para GE y GC 92 % (65-98) y 25 % (1-64), respectivamente. La mediana de progresión de AML fue 11,4 meses para GC y no se alcanzó en GE.

Hasta 97 % de los pacientes presentaban lesiones cutáneas asociadas al CET. Las tasas de respuesta (IC 95 %) fueron mayores en el GE (26 % [17-37]) que en el GC (0 % [0-10], $p = 0,0002$).

Se observó una correlación entre los niveles plasmáticos de colágeno tipo IV y el volumen basal de AML (coeficiente de correlación de Spearman 0,49, $p < 0,0001$) y entre la reducción del volumen de AML y los niveles de VEGF-D en la semana 24 (coeficiente de correlación de Spearman 0,43, $p < 0,007$).

Efectos secundarios

Los efectos adversos (EA) fueron los habitualmente descritos con everolimus e incluyen estomatitis, nasofaringitis, lesiones cutáneas tipo acné, cefalea, tos e hipercolesterolemia y se presentaron en grado 1-2 cada uno en alrededor del 20 % de los pacientes. Las tasas de infecciones (respiratorias superiores y del tracto urinario) fueron similares en ambos grupos (65 en GE y 72 % en CC). Tres (4 %) del GE abandonaron el tratamiento por EA (hipofosforemia grado 2 en 2 y en 1 hipersensibilidad, angioedema y broncoespasmo grado 3 más crisis comiciales no atribuibles a la medicación). Hubo que reducir o interrumpir el tratamiento en 38/79 (48 %) del GE y en 8/39 (21 %) del GC. Se detectó un caso de pneumonitis no infecciosa grado 2 en el grupo GE que se resolvió en 2 semanas con reducción de dosis.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con everolimus redujo el volumen de AML en al menos 50 % en > 55 % de los pacientes con CET a las 24 semanas, el tiempo hasta la progresión de AML y las manifestaciones cutáneas, con un perfil de seguridad acorde con el descrito con los inhibidores de mTORC1 (*mammalian target of rapamycin*) y efectos adversos leves que se resolvieron en su mayoría con reducción de la dosis del fármaco.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los genes de la esclerosis tuberosa TSC1 (hamartina) y TSC2 (tuberina) codifican proteínas que conforman el complejo supresor de tumor hamartina-tuberina que restringe la activación del complejo 1 de mTORC1, una proteína-cinasa que regula la síntesis proteica, el crecimiento y la proliferación celular. La mayoría de los pacientes con CET presentan una mutación en uno de los genes TSC1 o TSC2 que condiciona la activación de mTORC1. Este hallazgo condujo a la realización de estudios con fármacos bloqueadores de mTORC1 para el abordaje terapéutico del CET. Los resultados de varias series de casos y ensayos clínicos controlados han confirmado que la inhibición de mTORC1 se asocia con mejoría en las manifestaciones clínicas del CET, incluyendo la reducción del tamaño de astrocitomas de células gigantes subependimarios⁴ y de AML renales^{5,6}, de la frecuencia de crisis comiciales y del número de angiofibromas cutáneos.

Los resultados del presente ensayo clínico, sin defectos metodológicos que cuestionen su validez interna y con una selección no restrictiva de pacientes, es decir, con validez externa que permite la generalización de los resultados, confirman el efecto beneficioso de tratamiento con everolimus, independientemente de la edad, el sexo, la etnia o el tratamiento concomitante con fármacos inhibidores o inductores del citocromo P450 3A4 o p-glicoproteína, sobre el tamaño y/o la progresión de los AML renales. De hecho, se obtuvieron reducciones en la suma del volumen de los AML en alrededor del 95 % de los pacientes evaluables, así como un efecto beneficioso en las variables secundarias, tiempo hasta la progresión de AML y lesiones cutáneas asociadas al CET. La eficacia del tratamiento es al menos similar a la de la embolización de los AML renales, procedimiento recomendado en la actualidad para la prevención del sangrado y para la preservación de la función renal, lo que constituyen los principales objetivos del tratamiento.

El perfil de efectos adversos del tratamiento se corresponde con el habitualmente descrito para los fármacos inhibidores de mTORC1 y estos fueron de grado leve/moderado, remitiendo en la mayoría de los casos con reducción de dosis. No se describen infecciones severas y su tasa fue similar en ambos grupos. Los datos farmacodinámicos sugieren que la monitorización de los niveles plasmáticos podría ser útil para evitar sobreexposición y mejorar la seguridad.

Finalmente, se explora la significación de los cambios en los niveles plasmáticos de colágeno tipo IV y VEGF-D como marcadores subrogados de respuesta, lo que permitiría estimar la carga de la enfermedad en pacientes no tratados y monitorizar la respuesta al tratamiento con inhibidores de mTORC1. Esta monitorización no invasiva ya había sido descrita⁷ y podría limitar la realización de estudios de imagen como RMN o TAC, que en muchos de estos pacientes requiere sedación.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica

Subtema: Esclerosis tuberosa

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Ensayo clínico. Angiomiolipomas renales. Inhibidores mTOR. Everolimus.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alta

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hyman MH, Whittmore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. Arch Neurol 2000;57:662-5.
2. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events, (CTCAE), version 3.0. Bethesda, MD: Cancer Therapy Evaluation Program, Aug 9, 2006. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
3. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2001;137:581-93.
4. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2013;381:125-32.
5. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. N Engl J Med 2011;364:1595-606.
6. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. Clin Cancer Res 2011;17:4071-81.
7. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, Sagalowsky A, DiMario FJ Jr, Miles D, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. PLoS One 2011;6:e23379.