

Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Cid MC et al. Ann Rheum Dis 2022; 81: 653.

30 – AGOSTO – 2022 Verónica Boschín, Miguel Ángel García

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....SÍ

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

P: Pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) con confirmación por biopsia o por imagen, con enfermedad activa en las 6 semanas previas de valoración basal y con remisión inducida con corticoides (ausencia de signos y síntomas de enfermedad, y VSG<20 o PCR<1 mg/dl; con tratamiento con prednisona oral de 20 – 60 mg/día). Los enfermos se reclutaron en 50 centros de 15 países en Norte América, Europa y Australia.

-Edad 50-85 años,

-ACG de reciente inicio (diagnóstico \leq 6 semanas antes de la valoración basal) o con forma recidivante / refractaria (diagnóstico $>$ 6 semanas antes de la valoración basal).

-Definición de Enfermedad activa: debe cumplir las 2 condiciones:

- 1 o más manifestaciones clínicas.
 - i. craneales: cefalea, dolorimiento en scalp o arteria temporal, afectación visual relacionada con la isquemia “de novo” o que va a más, o claudicación mandibular/lengua, o AIT/ictus en relación con ACG a criterio del investigador, o
 - ii. extracraneales: claudicación de extremidad “de novo” o que va a más, síntomas polimialgia reumática-like, anomalías angiográficas nuevas o que empeoran.
- Velocidad VSG Westergren \geq 30 mm/h o PCR \geq 1 mg/dl.

-El diagnóstico de ACG se confirmó con una biopsia de arteria temporal, con hallazgos indicativos de vasculitis, o datos indicativos de vasculitis en una ecografía de arteria temporal o prueba de imagen de grandes vasos (angioRM, angiografíaTC o PET/TC).

- Criterios de exclusión: cirugía mayor en las 8 semanas antes del screening o cirugía planeada 12 meses tras la aleatorización, trasplante de órganos, evento isquémico mayor no relacionado con ACG en las 12 semanas previas al screening, tratamiento

alquilante en 12 semanas antes del screening, corticoides im/intraarticulares/iv en las 4 semanas previas al screening, receptor de vacunas vivas atenuadas, NYHA III-IV, tratamiento con otros inmunosupresores (hidroxicloroquina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida), historia de infecciones respiratorias crónicas. Mujeres postmenopáusicas, permanentemente estériles, no embarazadas ni lactantes, o sexualmente activas pero con un método eficaz de anticoncepción.

I: Tras una fase de screening/cribado ≤ 6 semanas, los pacientes elegibles fueron estratificados a 2 grupos (de reciente inicio de enfermedad, o con forma recurrente / refractaria) y aleatorizados a mavrilimumab (M) (antagonista del receptor del factor de estimulante de colonia de granulocitos y monocitos, GM-CSF) 150 mg subcutáneo cada 2 semanas o placebo durante 26 semanas. Ambos grupos recibieron una pauta descendente de corticoide durante ese periodo; desde el momento basal, la dosis de prednisona fue reducida semanalmente según se estipuló en el protocolo. Posteriormente se desarrolló un periodo de seguimiento de seguridad de 12 semanas, y vuelta al tratamiento estándar, que puede incluir corticoides según el criterio de su médico.

O: Objetivo primario: tiempo hasta el brote adjudicado (adjudicated flare) en la semana 26. Valoración en visitas planeadas y no planeadas.

*Objetivo preespecificado secundario de eficacia fue remisión mantenida en la semana 26. También datos de seguridad.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....Sí
- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? (OSA)*

Se aleatorizaron, estratificando según el tipo de enfermedad (de nuevo inicio, o con recaídas/refractaria), con una ratio 3;2 a M:placebo. La aleatorización se realizó en el momento basal con una tecnología de respuesta interactiva, y la localización a los grupos de tratamiento se hizo con un procedimiento computerizado central con un diseño de bloques permutados y un tamaño de bloque de 5.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....Sí
- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?(análisis por intención de tratar)*

Se estipuló que los pacientes que precisan tratamiento para tratar un brote (flare) durante el periodo de doble ciego interrumpiesen el tratamiento asignado y recibieran tratamiento estándar, que incluye corticoides, según el juicio clínico de los investigadores.

Figura 2. Se aleatorizan 70 pacientes, 42 a rama M y 28 a rama placebo. Interrumpen precozmente el tratamiento (en las primeras 26 semanas) 11 y 16 pacientes (en ese

gráfico aclara los motivos de interrupción: ausencia de eficacia / brote, evento adverso, interrupción del tratamiento por el paciente, y desviación del tratamiento). En el periodo final de 12 semanas de lavado se observó 1 retirada adicional del estudio. En la valoración de resultados (Tabla 2) incluye 42 y 28 pacientes en el denominador de los porcentajes de los resultados, que coinciden con los pacientes que son aleatorizados a cada grupo (AIT). Sin embargo, en métodos describe que hace análisis por intención de tratar modificado (incluye pacientes que al menos han recibido una dosis del tratamiento al que han sido aleatorizados). Parece que en este caso los resultados son LOS MISMOS.

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....Sí

Refiere que el estudio es doble ciego. En el material adicional aclara que es triple ciego (pacientes, investigadores y personal del estudio). La valoración del resultado también se hizo de forma ciega = adjudicación centralizada por un comité de evaluación del resultado (end point) independiente. Se evaluó primero el cuadro clínico, y luego las alteraciones de analítica para evitar un sesgo diagnóstico.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....Sí

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Tabla 1. Edad 69,7 años, mayoría de mujeres (76-64%), 98% de raza blanca, peso 70,9-71,1 kg, IMC 26,1-26,2. Hay algunas diferencias, probablemente de poca significación. La ACG de reciente diagnóstico es algo más frecuente en el grupo M (57% vs 39%), y la forma con recaídas / refractaria es más frecuente en el grupo placebo (61%). La mayoría de pacientes tienen síntomas intracraneales (76-75%). La dosis inicial (*starting dose*) de prednisona es algo mayor en el grupo M (> 30 mg en 61,9%) que en el grupo placebo (>30 mg en 50% de pacientes).

Hay 7 pacientes mal clasificados a su entrada como de inicio reciente / recidivante = esos enfermos se incluyeron en el análisis por protocolo (según el fármaco que recibieron).

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....CREO QUE SÍ

El manejo que hace de los brotes y de las pérdidas de seguimiento parece, y debiera ser, el mismo en el grupo de pacientes tratados con M y con placebo. No lo aclara en el texto del libro. Que la evaluación centralizada del resultado, y que la valoración de los enfermos con test de evaluación de disnea de Borg y con pruebas funcionales respiratorias, parece análoga en ambos grupos.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Tasa de inclusión muy lenta (enfermedad poco prevalente). Finalmente se incluyeron en el estudio 70 pacientes, 42 en el grupo M y 28 en el grupo placebo.

End point primario: mediana del tiempo hasta el brote en grupo placebo fue 25,1 semanas, y no se alcanzó en el grupo M. Reducción del riesgo HR 0,38 (IC 0,15 a 0,92; p=0,026).

Tuvieron un brote 8/42 en grupo M (19%) vs 13/28 en grupo placebo (46%). Por tanto, el 83% de pacientes en el grupo M tenían una remisión mantenida en la semana 26 y 49,9% en el grupo placebo (p=0,0038).

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	28	42
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	13	8
Pacientes evaluados	28	42
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	46,4%	28,0% a 64,9%
RA experimental	19,0%	7,2% a 30,9%
RR	0,41	0,20 a 0,86
RRR	-59,0%	-80,4% a -14,0%
RAR	-27,4%	-49,3% a -5,4%
NNT	4	2 a 19
OR	0,27	0,09 a 0,79

En el análisis de subgrupo se observa eficacia tanto en los pacientes de reciente inicio como en los enfermos con forma recidivante/refractaria de enfermedad:

- % pacientes con remisión sostenida en la semana 26 en forma de enfermedad de reciente inicio: 62,3% P vs 91,3% M. RAR 0,29. NNT estimada 4, intervalo de confianza (2 a -40) (pasa de positivo a negativo, p ns POSIBLEMENTE POR EL REDUCIDO TAMAÑO MUESTRAL), A VALORAR ESE RESULTADO EN UN ESTUDIO POSTERIOR DE MAYOR TAMAÑO. Diferencia no estadísticamente significativa pero clínicamente importante.

- % pacientes en remisión sostenida en semana 26 en forma de enfermedad recidivante / persistente: 41,7% vs 72,7% M. RAR 0,305. NNT 3 (de 2 a -500), igualmente p ns.

La dosis media acumulativa de prednisona en la semana 26 fue menor en el grupo M (2074 mg) que el grupo placebo (2403 mg) (diferencia no significativa por los pelos, $p = 0,067$). La dosis sigue siendo menor en el grupo M en la semana 38 (2465 vs 2845 mg, $p=0,16$).

Otros resultados intermedios (tiempo hasta elevación de VSG o PCR, tiempo hasta aparición de síntomas, pacientes que completan la pauta descendente de corticoides) parecen también favorables al tratamiento con M = COHERENCIA DE RESULTADOS.

Ocurrieron eventos adversos en 33/42 (78,6%) de pacientes en el grupo M y 25/28 (89,3%) del grupo placebo (es una tasa elevada en comparación con otros estudios y otros tratamientos activos; quizá por el curso evolutivo de la enfermedad). Eventos serios sólo tienen 10,7 y 4,8% de pacientes (una RAR de 5,9%, NNH -17, de -5 a 14, sin significación estadística); **ES LLAMATIVO QUE M ES BENEFICIOSO PORQUE INDUCE MÁS REMISIONES DE ENFERMEDAD Y PORQUE PARECE REDUCIR LOS EVENTOS ADVERSOS.** No ocurrió ninguna muerte ni pérdida de visión en ningún grupo.

Hasta un 7,1% de casos de estreñimiento en el grupo M (no hay estreñimiento, e incluso un 10,7% de diarreas en el grupo placebo)

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....Sí

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

(Valorar características de la población incluida en el estudio, tabla 1, en relación con la población que esperas en tu consulta). Aparentemente sí. Predominio de mujeres, con esa edad, de raza blanca.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....Sí

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Brotos. Mortalidad. Infecciones (respiratoria superior, nasofaringitis). Aparentemente sí. Quizá falten datos de calidad de vida.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....Sí

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

¿¿Historia natural de la enfermedad?? Se precisan 4 tratamientos (entre 2 y 19) para evitar una recaída en ese periodo de seguimiento de 28 semanas. Falta por saber si este tratamiento influye en el curso evolutivo de la enfermedad, y puede incluso convertir una enfermedad con recaídas/refractaria a una con un perfil más benigno.

Valorar relación coste-efectividad incremental (RCEI): ¿cuál es el precio de este tratamiento? No somos capaces de encontrar su precio en internet; que encarezcan enormemente el manejo de estos enfermos es más que probable. Falta la perspectiva temporal de un seguimiento más largo, también con mayor encarecimiento si el tratamiento (cada 14 días) se prolonga en el tiempo. Tampoco tenemos los datos de infecciones, neoplasias de lenta evolución que “despiertan” con este tratamiento inmunomodulador.

Estudio fase 2. El tratamiento con M junto con pauta descendente de corticoides tras lograr remisión parece superior al tratamiento sólo con pauta descendente de corticoides en reducir el riesgo de rebrote (flare) y mantener la remisión sostenida, con mejor tolerancia que la pauta clásica, pero se precisa de valorar tratamientos más largos para valorar durabilidad de la respuesta y cuantificar el potencial ahorrador de corticoides de M.

En los estudios recientes de valoración de eficacia en el tratamiento de las ACG, la mayoría de recurrencias se producían en los primeros 6 meses. Por eso este estudio se planteó para esa corta duración, para valorar su respuesta en el corto plazo, y en posteriores estudios, plantear seguimientos superiores. M se plantea como un fármaco ahorrador de corticoides, como tocilizumab u otros, aunque aparentemente con mucho beneficio en comparación con él (entre pérdidas 5% y recaídas al año 30%, tocilizumab no parece la panacea del tratamiento de estos enfermos).