



# SEGURIDAD DE EVEROLIMUS

## ANALIZADA EN EL ESTUDIO TRANSFORM A 2 AÑOS

### Introducción

El estudio TRANSFORM (TRANSplant efficacy and Safety Outcomes With an eveRolimus-based regiMen) es el ensayo aleatorizado, multinacional más grande hasta la fecha, con 2.037 receptores de trasplante renal de novo, en quienes se evaluó la eficacia y seguridad de everolimus (EVR) en combinación con la exposición reducida al inhibidor de calcineurina (EVR + rICN) (a concentraciones estándar de EVR de 3 a 8 ng/ml) en comparación con ácido micofenólico (AMF) más exposición estándar al ICN (AMF + eICN). Los resultados a los 24 meses fueron:

- No inferioridad del régimen de EVR + rICN para el criterio de valoración principal de rechazo agudo probado por biopsia o tasa de filtración glomerular estimada (eTFG)  $< 50$  ml/min  $\times$  1,73 m<sup>2</sup>, que se logró en el mes 24.
- La eTFG media se mantuvo estable hasta el mes 24 en ambos brazos.
- La incidencia de anticuerpos específicos del donante de novo fue menor en el brazo de EVR + rICN (12,3% frente a 17,6%) entre los pacientes en tratamiento.

En conclusión, el régimen de EVR + rICN ofrece una eficacia y función del injerto comparables, con tasas bajas de rechazo agudo y de anticuerpos específicos de donante y una incidencia significativamente menor de infecciones virales, principalmente por citomegalovirus (CMV), en relación con la atención estándar hasta los 24 meses<sup>1,2</sup>.

Los regímenes inmunosupresores que contienen inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) son eficaces en la profilaxis del rechazo de aloinjertos de órganos, pero su uso de novo se ha asociado con eventos adversos en la cicatrización de heridas (EACH). Debido al potencial de los inhibidores de mTOR como EVR para afectar la proliferación de fibroblastos, las complicaciones en la cicatrización de heridas representan un problema de seguridad potencial con su uso. Sin embargo, en los últimos años, se han mejorado las estrategias de dosificación para los inhibidores de mTOR con la implementación de la terapia con ICN en dosis bajas en combinación con la adopción de dosis controladas por concentración y la evitación de dosis de carga<sup>1</sup>.

Estudios aleatorizados, como el realizado por Qazi et al. en 613 pacientes (entre los 18 y 70 años) durante 12 meses, han demostrado que el uso de novo de EVR en combinación con la exposición reducida al ICN (EVR + rICN [tacrolimus]) a concentraciones estándar de EVR pre-dosis (C0) de 3-8 ng/mL da como resultado una incidencia comparable de EACH y proporciona una eficacia similar en comparación con AMF más exposición estándar al ICN (AMF + eICN) en receptores de trasplante renal.

Según la regresión logística, los antecedentes de diabetes fueron el único factor de riesgo significativo (razón de posibilidades = 1,56, [1,04, 2,34],  $p = 0,03$ ) asociado con la complicación de la herida<sup>3</sup>.

Dentro del rango objetivo recomendado de C0 de EVR (3-8 ng/mL) parece no haber relación entre la aparición de EAC y la exposición a EVR, independientemente de si se combina con ciclosporina o tacrolimus<sup>1</sup>. En el análisis de tres ensayos prospectivos multicéntricos en los que 1.996 receptores de trasplante renal de novo fueron aleatorizados a EVR 1,5 mg o 3,0 mg o a AMF, con ciclosporina y esteroides, la incidencia de EAC fue del 17,6% al día 90 y fue similar para everolimus 1,5 mg frente a AMF ( $p = 0,255$ ).

Estos resultados sugieren que los pacientes con trasplante renal de novo que reciben una dosis inicial de everolimus de 1,5 mg no parecen tener un aumento marcado en el riesgo de complicaciones en la cicatrización de heridas en comparación con los pacientes que reciben AMF<sup>4</sup>.

En el presente estudio, los autores analizaron la incidencia de EAC y la asociación entre los niveles C0 de EVR y los EAC durante el periodo de 2 años en los pacientes del estudio TRANSFORM que utilizaron EVR+rICN o AMF+ eICN<sup>1</sup>.

## Metodología

TRANSFORM fue un estudio de 24 meses, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, de seguridad y eficacia en 22.037 pacientes adultos con trasplante renal de novo que recibieron un injerto de donante vivo o a corazón parado.

Los participantes del estudio fueron reclutados en 186 centros en 42 países<sup>1</sup>.

Dentro de las 24 horas posteriores al trasplante, los pacientes fueron aleatorizados para recibir EVR + rICN ( $n = 1022$ ) o AMF + eICN ( $n = 1015$ ), ambos combinados con terapia de inducción y esteroides. En el primer grupo se apuntó un rango de EVR C0 de 3 a 8 ng/ml durante todo el período de estudio<sup>1</sup>.

- La dosis de tacrolimus se adaptó para lograr concentraciones de C0 de 4 a 7 ng/ml, 2 a 5 ng/ml y 4 ng/ml durante los meses 0 a 2, 3 a 6 y a partir de entonces, respectivamente.
- La dosis de ciclosporina: 100-150 ng/mL, 50-100 ng/mL y 25-50 ng/mL durante los meses 0 a 2, 3 a 6 y a partir de entonces, respectivamente.

En el grupo de AMF (administrado como micofenolato de sodio con recubrimiento entérico ([EC-MFS: 1.440 mg/día] o micofenolato de mofetilo [MMF: 2.000 mg/día]) + sICN<sup>1</sup>:

- La dosis de tacrolimus se modificó para lograr concentraciones de C0 de 8-12 ng/ml durante los meses 0-2, 6-10 ng/ml durante los meses 3-6 y 5-8 ng/ml a partir de entonces.
- Las dosis de ciclosporina correspondientes fueron de 200 a 300 ng/ml, 150 a 200 ng/ml y 100 a 200 ng/ml, respectivamente.



Todos los eventos adversos (incluidos los EACH) se informaron mediante la recopilación de datos estándar, por lo que se aplicaron las definiciones de consulta MedDRA estandarizada (SMQ). Durante la hospitalización se evaluó la incisión de la herida a diario y luego en cada visita. Para facilitar las comparaciones entre tratamientos, las EACH informadas se agruparon en<sup>1</sup>:

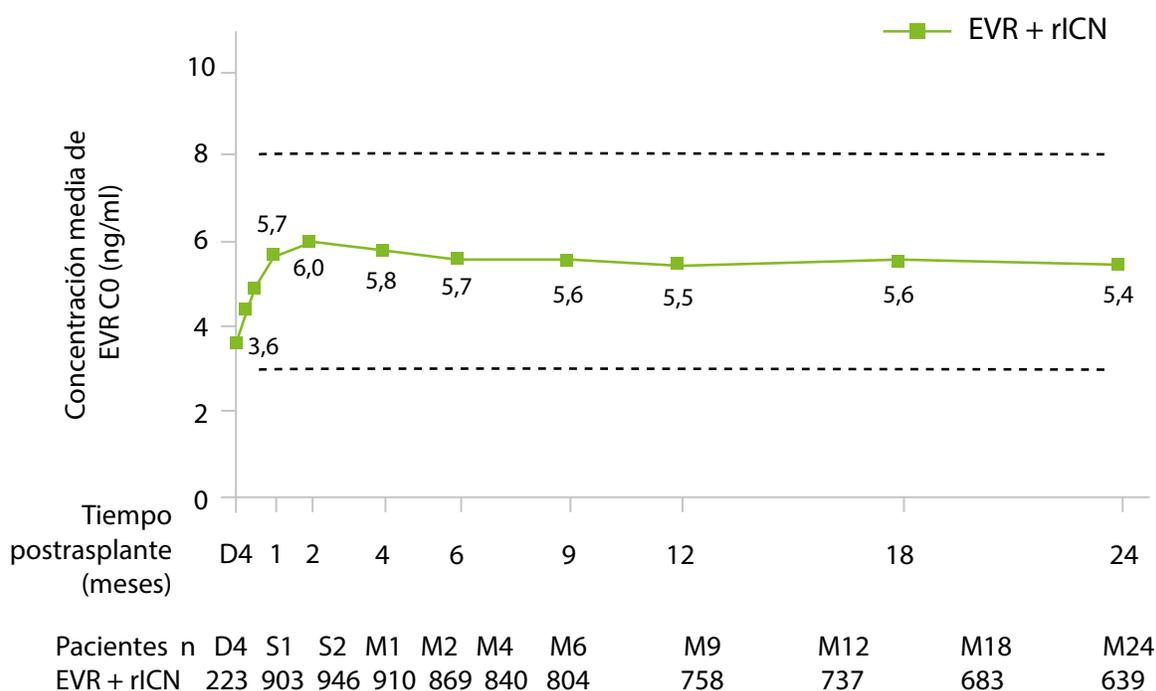
- Recolección de líquido: linfocèle, recolección perirrenal, hematoma o seroma posprocedimiento.
- Complicaciones de la herida: dehiscencia de la herida, cicatrización alterada o complicación de la herida.
- Dolor de la herida: dolor procedimental o en el lugar de la incisión. Cuando se informaron complicaciones de la herida, esto incluyó con frecuencia la aparición de infección en la herida<sup>1</sup>.

## Resultados

La población de seguridad consistió en 2.026 pacientes (EVR + rICN: 1.014, AMF + eICN: 1.012). La mayoría de las interrupciones del fármaco en estudio se produjeron en los primeros 6 meses del estudio y se debieron principalmente a EA. La mayoría de los pacientes era relativamente joven (edad media: 49,4 años) y no obesa; el 49,9% recibió injertos de donantes vivos. Las características basales de los pacientes de la población de seguridad fueron comparables entre los grupos<sup>1</sup>.

La concentración media de EVR C0 en pacientes que recibieron EVR + rICN estuvo dentro del rango objetivo de 3 a 8 ng/mL el día 4 y permaneció dentro del rango deseado hasta el mes 24. (Figura 1)

## Exposición a everolimus



C0 de EVR medio por ventana de visita en el brazo de EVR + rICN. Los guiones horizontales indican el rango objetivo definido por el protocolo de 3-8 ng/mL.

## Entre los resultados más relevantes están:

- La proporción de pacientes con al menos 1 EACH al mes 24 fue comparable entre los grupos de tratamiento (20,6% EVR + rICN y 17,3% AMF + eICN; razón de riesgo [RR]: 1,19; IC 95%: 0,99 - 1,43).
- La diferencia numérica entre EVR + rICN y AMF + eICN se debió principalmente a una mayor proporción de pacientes con EVR con linfocele y dehiscencia de la herida (7,5% frente a 5,1% [RR: 1,46; IC 95%: 1,04 - 2,05] y 3,9% frente a 1,8% [RR: 2,22; IC 95%: 1,28 - 3,84], respectivamente).

## Otros hallazgos relevantes son<sup>1</sup>:

Los EACH individuales se produjeron a frecuencias bastante bajas y los más comunes fueron el dolor durante el procedimiento, el linfocele y el dolor en el lugar de la incisión.

La proporción de pacientes con linfocele, dehiscencia de la herida y deterioro de la cicatrización fue mayor en el grupo EVR + rICN, pero ocurrió con poca frecuencia y rara vez llevó a la interrupción del fármaco del estudio.

La mayoría de los EACH (aproximadamente el 80%) comenzó dentro de los primeros 2 meses del trasplante.

Por lo general, los EACH fueron de gravedad leve a moderada en ambos grupos y no dieron lugar a la suspensión del fármaco del estudio.

< 1% de los pacientes de la población de seguridad experimentó un EACH grave en cualquier grupo de tratamiento.

El tiempo medio hasta el primer EACH fue comparable en ambos brazos de tratamiento.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos para la duración media de EACH. La duración media de los EACH más frecuentes osciló entre 18,2 y 120,1 días en el grupo EVR + rICN y entre 8,4 y 116,1 días en el grupo AMF + eICN.

La obesidad y la diabetes mellitus son factores de riesgo bien conocidos de complicaciones en la cicatrización de heridas postrasplante. Por lo tanto, podría detectarse una diferencia potencial en el efecto del uso de novo de EVR + rICN frente a AMF + eICN sobre la aparición de EACH en receptores de trasplante de riñón obesos o diabéticos.

En el grupo EVR + rICN no se observó una correlación significativa entre el riesgo de EACH y la concentración media de EVR C<sub>0</sub>, ni al principio ni al final de la fase del estudio.

En los pacientes tratados con EVR se observó que el uso de tacrolimus, el IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y la diabetes al inicio del estudio se relacionaron significativamente con la presencia de EACH.

## Conclusiones

- La introducción inmediata de EVR + rICN dentro de las 24 horas posteriores al trasplante renal se asoció con una incidencia global comparable de EACH frente al estándar de atención actual durante el período de estudio de 24 meses.
- Hubo un mayor riesgo relativo de presentar linfocela y dehiscencia de la herida con EVR + rICN, pero los riesgos absolutos fueron bastante bajos en ambos grupos y no requirieron de la interrupción del estudio.
- No hubo correlación significativa entre la ocurrencia de EACH y EVR C0 dentro del rango objetivo aplicado de 3 a 8 ng/ml.

## Referencias

1. Itterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: insights from the 24-month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(10):1339-1348.
2. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from TRANSFORM study. *Am J Transplant.* 2019;19(11):3018-3034.
3. Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B, et al. Efficacy and safety of everolimus plus low-dose tacrolimus versus mycophenolate mofetil plus standard-dose tacrolimus in de novo renal transplant recipients: 12-month data. *Am J Transplant.* 2017;17(5):1358-1369.
4. Cooper M, Wiseman AC, Zibari G, et al. Wound events in kidney transplant patients receiving de novo everolimus: A pooled analysis of three randomized controlled trials. *Clin Transplant.* 2013;27(6):E625-E635.

**CERTICAN® (everólimus) 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg y 1,0 mg, comprimidos.**  
**CERTICAN® (everólimus) 0,1 mg y 0,25 mg, comprimidos dispersables.**

Nota importante: Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información relativa a su prescripción. Presentación: Everólimus. Comprimidos de 0,25, 0,5, 0,75 o 1,0 mg de everólimus, y comprimidos dispersables de 0,1 o 0,25 mg de everólimus. Indicaciones: ◊ Profilaxis del rechazo de órgano en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve o moderado que reciben un alotrasplante renal o cardíaco, en combinación con la ciclosporina para microemulsión y corticoesteroides. ◊ Profilaxis del rechazo de órgano en pacientes adultos que reciben un trasplante hepático, en combinación con tacrólimus y corticoesteroides. Posología y administración: ◊ La dosis diaria generalmente recomendada para los pacientes que han recibido un trasplante renal o cardíaco es de 0,75 mg administrada dos veces al día. Para los pacientes con trasplante hepático, por lo general se recomienda una dosis diaria de 1,0 mg administrada dos veces al día y la primera dosis se administra aproximadamente 4 semanas después del trasplante. ◊ En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas de everólimus. En los pacientes con disfunción hepática leve se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios y en los pacientes con disfunción hepática moderada o severa, la dosis debe reducirse a la mitad. ◊ Se tiene muy escasa experiencia de uso en niños. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al everólimus, al sirólimus o a cualquiera de los excipientes. Advertencias y precauciones: ◊ Se ha observado un mayor riesgo de rechazo agudo y un mejoramiento de la función renal en pacientes que suspendieron la administración de ciclosporina a partir de la mitad del cuarto mes posterior al trasplante renal, en comparación con los pacientes que siguieron recibiendo ciclosporina. ◊ Se recomienda cautela al utilizar la inducción con timoglobulina (globulina antitimocítica de conejo) junto con un tratamiento a base de Certican, ciclosporina y corticoesteroides. ◊ Riesgo elevado de desarrollo de linfomas u otras neoplasias malignas, especialmente en la piel. ◊ Depresión excesiva del sistema inmunitario con mayor propensión a contraer infecciones, sobre todo infecciones por patógenos oportunistas, como la nefropatía asociada al virus BK, que puede provocar la pérdida del injerto renal, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC, que puede ser mortal. ◊ Se debe estar atento a la aparición de hiperlipidemia en el paciente. ◊ Se han descrito casos de angioedema durante el tratamiento con Certican ◊ En los pacientes receptores de un trasplante la proteinuria está elevada y puede agravarse si se administra Certican en lugar de un inhibidor de la calcineurina en un paciente con trasplante renal en terapia de mantenimiento que ya padece proteinuria leve. ◊ A fin de evitar la disfunción renal, es necesario reducir la dosis de ciclosporina cuando ésta se utilice con Certican. ◊ No se recomienda la administración simultánea de everólimus con inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, a menos que el beneficio justifique el riesgo. ◊ Riesgo elevado de trombosis venosa y arterial en el riñón, con pérdida del injerto, sobre todo durante los 30 días posteriores al trasplante. ◊ Certican, como otros inhibidores de la mTOR, puede dificultar la cicatrización y aumentar el riesgo de complicaciones después del trasplante. ◊ La administración simultánea de Certican y un inhibidor de la calcineurina (ICN) puede aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico o de púrpura trombocitopénica trombótica o de microangiopatía trombótica inducidos por el ICN. ◊ Se han descrito casos de neumopatía intersticial, algunos mortales, durante el tratamiento con Certican. ◊ Certican puede aumentar el riesgo de diabetes mellitus posterior al trasplante. Embarazo: No se debe usar durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Lactancia: No debe administrarse durante la lactancia. Varones y mujeres con capacidad de procrear: Se deben utilizar métodos anticonceptivos extremadamente eficaces durante el tratamiento con Certican y hasta 8 semanas después de finalizado este. Infecundidad: Existen casos publicados de azoospermia y oligospermia reversibles en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR. El tratamiento prolongado con Certican conlleva un riesgo de esterilidad masculina. Excipientes especiales: No deben recibir este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o absorción deficiente de glucosagalactosa. Reacciones adversas: ◊ Muy frecuentes (> 10%): infecciones, infecciones de las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de vías urinarias, anemia o eritrocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, hiperlipidemia, diabetes mellitus posterior al trasplante, hipopotasemia, insomnio, ansiedad, cefalea, episodios tromboembólicos venosos, hipertensión, tos, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, derrame pericárdico o pleural, edema periférico, deficiencia de la cicatrización, dolor y fiebre. ◊ Frecuentes (del 1 al 10%): tumores malignos y no especificados, neoplasias de la piel, malignas o no especificadas, infección de heridas, septicemia, pancitopenia, microangiopatías trombóticas, taquicardia, epistaxis, linfocite, trombosis del injerto renal, estomatitis o úlcera bucal, dolor bucofaringeo, mialgia, angioedema, acné, exantema, artralgia, pancreatitis, proteinuria, disfunción eréctil, necrosis tubular renal, hernia incisional y cifras anómalas de enzimas hepáticas. ◊ Infrecuentes (del 0,1 al 1%): linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante, hipogonadismo masculino, neumopatía intersticial, hepatitis (no infecciosa) e ictericia. ◊ De frecuencia desconocida: proteinosis alveolar pulmonar, eritroderma, vasculitis leucocitoclástica y quiste ovárico. Interacciones: ◊ Se debe tener cautela cuando se administre everólimus combinado con sustratos de la CYP3A4 y la CYP2D6 que posean un estrecho margen terapéutico. ◊ Se debe tener precaución con el uso simultáneo de rifampicina, rifabutina o ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina o ritonavir, pues puede ser necesario modificar la dosis de Certican. ◊ Cautela con los inductores de la CYP3A4 (p. ej., hierba de san Juan, anticonvulsivos –como la carbamazepina–, fenobarbital, fenitoína, fármacos anti-VIH. ◊ Debe evitarse la ingestión de pomelo o de jugo de pomelo. ◊ Debe evitarse el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos. Envases y precios: Según el país. Clasificación legal: Según el país. Declaración sucinta Versión 2.1. Fecha de entrada en vigor: 5 de noviembre de 2018. N.º de referencia: 2018-PSB/GLC-0947-s.

**Para mayor información, diríjase a:**

Dirección Médica Novartis Farmacéutica, S.A. (AC). Anillo Periférico 30-31, Zona 11, 01011, Ciudad de Guatemala, Centro América. Apartado Postal 1115. PBX (502) 2422-8400. Fax (502) 2422-8606.  
E-mail: [medical.info\\_service@novartis.com](mailto:medical.info_service@novartis.com) [www.cac.novartis.com](http://www.cac.novartis.com)

CC2012111593 Fecha: Enero 2021

**Material exclusivo para el profesional de la salud**