MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

Tópico de análisis crítico de un artículo de terapia en enfermedades raras / Critically appraised topic in treatment of a rare disease.

Título: Moduladores mejoran la función pulmonar en la mutación más frecuente de la Fibrosis Quística / Proteine modulators improve pulmonary finction in the most common Cystic Fibrosis mutation.

Artículo analizado: Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor– ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe- 508del *CFTR*. N Engl J Med 2015 May 17 DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.

Palabras claves: Fibrosis quística, Lumacaftor, Ivacaftor

Resumen Un tópico de análisis crítico es un resumen estandarizado que se organiza en torno a una pregunta clínica estructurada, realiza una revisión crítica y resalta la relevancia de sus resultados aplicados a nuestra realidad. El estudio analizado evalúa en 1100 pacientes de 12 años o más portadores de fibrosis quística (FQ) homocigotos para la mutación más frecuente phe508del *CFTR*, la terapia combinada de dos moduladores de la proteína *CFTR*, comparado con placebo, la que mostró mejoría significativa de la función pulmonar (VEF1) de 2.6 a 4 puntos porcentuales¹. Estos resultados proponen un tratamiento curativo al 50% de los pacientes en USA y el 15% en nuestro país, una vez superado los costos

*A CAT is a standardized summary of research evidence organized around a clinical question, aimed to provide a critique of the research and a statement of the clinical relevance of results. In the analyzed paper, the authors evaluated 1100 patients with cystic fibrosis (CF) 12 years and older with two copies of phe508del *CFTR* genetic mutation, the combination therapy of two *CFTR* modulators led to mean absolute improvements in lung function (VEF1) between 2.6 and 4 percentage points, which was statistically significant. These results are promising for the 50% of the USA CF population and 15% of the CF Chilean population.*

Contexto clínico: La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, que disminuye la expectativa de vida, cuya frecuencia oscila entre 1:2000 recién nacidos en caucásicos hasta 1:31000 recién nacidos asiáticos, estimándose en Chile 1:6000 recién nacidos vivos.¹ La mutación del gen de la proteína reguladora de transmembrana (*CFTR*), produce una falla en el transporte de cloro en la zona apical de las superficies epiteliales; de su correcto funcionamiento depende la hidratación del lumen correspondiente. Existen seis categorías de mutaciones, que han permitido desarrollar **tratamientos curativos** del defecto fundamental. El primero de ellos es ivacaftor, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de 4 a 5% de los pacientes sobre los 6 años portadores de FQ que tienen la mutación Gly551Asp y otras mutaciones de clase III en las cuales el *CFTR* alcanza la membrana plasmática, pero no se abre adecuadamente. Ivacaftor corrige el test del sudor, mejora la función pulmonar y el estado nutricional². Aproximadamente el 50% de los pacientes en Estados Unidos tiene dos alelos para la mutación Phe508del del *CFTR* y cerca del 90% tiene al menos un alelo³. En Chile se han descrito 14 mutaciones, entre las cuales la más frecuente es Phe508del (clase II) con una prevalencia del 30%, pero solo 15,2% de ellos son homocigotos⁴. La mutación phe508del *CFTR* causa FQ limitando la cantidad de la proteína *CFTR* que alcanza la superficie epitelial. En esta mutación se produce una destrucción del 98% del *CFTR* en el retículo endoplásmico mediante una proteasa y una disminución de la probabilidad de apertura del canal de cloro, lo que es mejorado por Ivacaftor. Lumacaftor es un corrector o modificador del *CFTR* que aumenta su tráfico a la superficie epitelial e ivacaftor es un potenciador del *CFTR* que aumenta el transporte de cloro en la superficie epitelial a través del *CFTR*.⁴

Este estudio de 4 brazos, combinan dos grupos de investigación llamados TRAFFIC y TRANSPORT, ya que ambos utilizaron como medida de efecto primaria o *outcome* el promedio absoluto de mejoría del VEF1.

Pregunta clínica: ¿En pacientes con Fibrosis Quística, Lumacaftor Ivacaftor comparado con placebo, mejora la función pulmonar y la morbilidad?

Pacientes: 1118 pacientes con FQ > 12 años, homocigotos Phe508del en 187 centros 2 grupos de estudio

Intervención: 2 regímenes de tratamiento, Ivacaftor + Lumacaftor 600 mg /día e Ivacaftor + Lumacaftor 400 mg c/12 horas

Comparación: Placebo

Outcome: Cambio absoluto en el promedio de VEF1, tiempo hasta la próxima exacerbación, hospitalizaciones, efectos adversos y calidad de vida CFQ –R

Tipo de estudio: Ensayo terapéutico randomizado y controlado durante 24 semanas (abril 2013-2014)

Validez o riesgo de sesgo: Este estudio tiene bajo riesgo de sesgo, ya que los grupos analizados fueron comparables al inicio, durante y al momento del análisis de los resultados. Los pacientes se aleatorizaron, se realizó ocultamiento de la secuencia de aleatorización, los grupos fueron tratados en forma comparable, fue ciego y el seguimiento fue completo, con una pérdida de 4,2% de los pacientes. Los resultados se analizaron por intención de tratar, es decir de acuerdo al grupo al cual ingresaron. El promedio de VEF1 basal fue de 61%.

Magnitud de los resultados: El promedio relativo de mejoría en la función pulmonar fue desde la medición basal de 4.3% y 6.7%. Se observó una disminución del tiempo a la primera exacerbación y de un 30% de las hospitalizaciones (NNT 4). Existió un aumento pequeño, pero significativo del índice de masa corporal. Un 4.2% de los pacientes presentaron efectos adversos y debieron salir del estudio, comparado con el 1,6% del grupo placebo, siendo las exacerbaciones pulmonares, la tos, cefalea y aumento de esputo las más frecuentes.

Comentarios: La combinación de Lumacaftor (corrector) e Ivacaftor (potenciador) es útil para pacientes con Fibrosis Quística homocigotos para Phe508del, en términos de función pulmonar, tiempo hasta la próxima exacerbación y tasa de hospitalización, necesitando tratar a 4 pacientes para evitar una hospitalización por exacerbación. Los efectos adversos descritos están más bien asociados a la condición basal, excepto la cefalea descrita. Si bien es cierto la mejoría de la función pulmonar es pequeña, considerando que un paciente homocigoto deteriora su VEF1 anualmente en un 2%, esto puede tener un gran impacto clínico. Hay que considerar también que el VEF1 basal fue de 61%, por lo que el iniciar terapia con esta combinación antes de que ocurra daño pulmonar mejoraría el pronóstico. Actualmente el costo de Ivacaftor (Kalydeco) es de 300.000 dólares mensuales, y la combinación un poco más del doble. En Chile un 15% de los pacientes podrían verse beneficiados con esta terapia, lo que aun parece lejano dado el costo de estos tratamientos.

Bibliografía:

1. Oscar Fielbaum. Avances en fibrosis quística. Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 22, Issue 2, Pages 150-159.
2. Lay-Son G1, Puga A, Astudillo P, Repetto GM; Collaborative Group of the Chilean National Cystic Fibrosis Program. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common CFTR gene mutations. J Cyst Fibros 2011 Jan;10(1):66-70.
3. Davis P. Another Beginning for Cystic Fibrosis Therapy. N Engl J Med. 2015 May 17 Epub ahead of print]
4. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1663-72.

Dra. María Angélica Palomino M.
Pediatra Broncopulmonar Clínica Las Condes
Profesor Asociado de Pediatría
Departamento de Pediatría Norte
Universidad de Chile