

### MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

Tópico de análisis crítico de un artículo de terapia / *Critically appraised topic in treatment.*

**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.

**Autor de la revisión crítica:** Dra. María Angélica Palomino M. Pediatra Broncopulmonar Profesor Asociado de Pediatría. Departamento de Pediatría Norte. Universidad de Chile. Broncopulmonar Clínica Las Condes. mapalomino@me.com

**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 porcentuales<sup>1</sup>. Estos resultados proponen un tratamiento curativo al 50% de los pacientes en USA y al 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.<sup>1</sup> 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 nutricional<sup>2</sup>. 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 alelo<sup>3</sup>. 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 homocigotos<sup>4</sup>. 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.<sup>4</sup>

Este estudio de 4 brazos, combina 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. El NNT o número necesario a tratar fue de 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 podría 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 aproximadamente 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, Volumen 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.