

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Beneficio de la triple terapia en fibrosis quística con heterocigosis F508del y otra mutación adicional

Cabrera Morente L¹, Molina Arias M²

¹CS San Felipe. Distrito Sanitario de Jaén. España.

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: Laura Cabrera Morente, lauramorente@hotmail.com

Palabras clave en español: fibrosis quística; Phe508del; terapia combinada.

Palabras clave en inglés: cystic fibrosis; Phe508del; combined modality therapy.

Fecha de recepción: 29 de agosto de 2022 • **Fecha de aceptación:** 7 de septiembre de 2022

Fecha de publicación del artículo: 21 de septiembre de 2022

Evid Pediatr. 2022;18:22.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cabrera Morente I, Molina Arias M. Beneficio de la triple terapia en fibrosis quística con heterocigosis F508del y otra mutación adicional. Evid Ped. 2022;18:22.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2022;18:22>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

Beneficio de la triple terapia en fibrosis quística con heterocigosis F508del y otra mutación adicional

Cabrera Morente L¹, Molina Arias M²

¹CS San Felipe. Distrito Sanitario de Jaén. España.

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: Laura Cabrera Morente, lauramorente@hotmail.com

Artículo original: Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, De-Winter de Groot KM, Fajac I, *et al.* Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 2021; 385:815-25.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la triple terapia es eficaz y segura en pacientes con fibrosis quística con F508del y otra mutación añadida, otorgando un beneficio adicional respecto a los tratamientos anteriores.

Comentario de los revisores: la triple terapia parece segura y más eficaz que el tratamiento doble con moduladores, aunque sería necesario disponer de estudios que valorasen resultados de mayor relevancia clínica.

Palabras clave: fibrosis quística; Phe508del; terapia combinada.

Benefits of triple therapy for cystic fibrosis in patients heterozygous for Phe508del with another added mutation

Authors' conclusions: triple therapy is effective and safe in patients with Phe508del genotypes and another added mutation, providing an additional benefit compared to previous treatments.

Reviewers' commentary: triple therapy appears to be safe and more effective than dual treatment with modulators, although studies assessing results of greater clinical relevance would be needed.

Key Words: cystic fibrosis; Phe508del; combined modality therapy.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comprobar el beneficio adicional de la triple terapia (elexacaftor-ivacaftor-tezacaftor) en pacientes con fibrosis quística (FQ), heterocigotos para F508del y otra mutación (residual o de apertura) ya tratada con mono o biterapia (ivacaftor o ivacaftor-tezacaftor).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de fase III, doble ciego y controlado.

Emplazamiento: 96 hospitales de América del Norte, Europa y Australia.

Población de estudio: pacientes con fibrosis quística (FQ) de edad mayor o igual a 12 años, heterocigotos para F508del, con una segunda mutación con función residual o con defecto en la apertura del canal, en cuyo país esté aprobado el tratamiento con ivacaftor y/o tezacaftor-ivacaftor.

Se excluyeron los pacientes con anemia, alteración bioquímica hepática o disminución del filtrado glomerular, además de los que presentaron infección respiratoria en los 28 días previos o por microorganismos con riesgo de deterioro pulmonar rápido. Otros criterios de exclusión fueron la enfermedad aguda (independiente de la FQ) en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento, el uso de determinados fármacos y el embarazo o lactancia.

Intervención: tras un periodo de preinclusión de 4 semanas en el que todos los pacientes recibieron tratamiento con ivacaftor (150 mg/12 horas) o ivacaftor (150 mg/12 horas) + tezacaftor (100 mg/día), los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para continuar con el mismo tratamiento (grupo de control, GC) o para comenzar la triple terapia con ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor (200 mg/día) (grupo de intervención, GI) durante 8 semanas.

Se realizó una aleatorización estratificada según el tratamiento inicial (uno o dos fármacos), el valor del volumen espirato-

rio forzado en el primer segundo (VEFI) <70 o ≥ 70 y la concentración de cloruro en sudor <30 mmol/l o ≥ 30 mmol/l.

Medición del resultado: la variable principal del resultado fue el cambio en el porcentaje con respecto a teóricos del VEFI desde el inicio hasta la semana 8. Variables secundarias fueron el cambio en la concentración de cloruro en sudor (absoluto y diferencia entre el GC y el GI), la diferencia de cambio de VEFI entre el GC y el GI, y los cambios en el dominio respiratorio de un cuestionario de calidad de vida para pacientes con FQ (rango de 0-100, donde la mayor puntuación indica mayor calidad de vida y se consideran 4 puntos como diferencia clínicamente relevante) desde el inicio hasta la semana 8.

Se realizó análisis de subgrupos según edad, sexo, cohorte de comparación (mutación residual o de apertura) y región geográfica, siendo el criterio principal de valoración el cambio en el VEFI previsto. Se realizó análisis *post hoc* para evaluar el papel del genotipo en la respuesta al tratamiento.

Resultados principales: de los 271 pacientes que finalizaron el periodo de preinclusión, 258 fueron aleatoriamente asignados al GI (132) o al GC (126).

Se observó un aumento del porcentaje con respecto al teórico del VEFI en el GI a las 8 semanas del 3,7% (intervalo de confianza del 95% [IC 95] de 2,8 a 4,6%), siendo la diferencia respecto al GC de un 3,5% (IC 95 del 2,2 al 4,7%).

La concentración de cloruro en sudor disminuyó en -22,3 mmol/l (IC 95 de -24,5 a -20,2) al final del estudio en el GI, con disminución de -23,1 mmol/l (IC 95 de -26,1 a -20,1) respecto al GC. Por último, se observó un aumento de la puntuación de la escala de calidad de vida de 10,3 puntos (IC 95 de 8 a 12,7) en el GI, con una diferencia de 8,7 puntos (IC 95 de 5,3 a 12,1) respecto al GC.

La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos, siendo leves en la mayoría de los casos. Estos impidieron continuar el tratamiento en un paciente del GI (elevación de transaminasas) y en dos pacientes del GC (ansiedad o depresión y exacerbación pulmonar).

El análisis *post hoc* mostró mejores resultados en los pacientes con una mutación de apertura del canal que en aquellos con mutación residual (cambios del VEF I teórico de 5,8% y 2,5%, respectivamente).

Conclusión: la triple terapia con ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor se mostró segura y eficaz en pacientes con FQ y heterocigotos para F508del y una mutación de apertura o residual. Además, proporciona un beneficio adicional respecto al uso de otros moduladores como ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor.

Conflicto de intereses: el estudio está financiado por Vertex Pharmaceuticals, fabricante de los fármacos utilizados.

Fuente de financiación: Vertex Pharmaceuticals.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética grave, autosómica recesiva, causada por mutaciones bialélicas en el gen CFRT, que codifica la proteína reguladora de la conductancia iónica transmembrana. Se han identificado más de 2000 mutaciones en este gen, siendo la más frecuente la mutación F508del.

Teniendo en cuenta estas mutaciones, se han desarrollado diferentes tratamientos. Los moduladores (tezacaftor) y los potenciadores (ivacaftor) han tenido buenos resultados, aunque no de gran magnitud¹. Este estudio valora si la asociación de otro fármaco corrector (elexacaftor) mejora los resultados, permitiendo así tratar a casi el 90% de los pacientes con FQ que portan al menos una mutación F508del.

Validez o rigor científico: el ensayo clínico es de buena calidad metodológica. La población está bien definida, así como la intervención y las medidas de resultado. La aleatorización se realizó de forma adecuada, empleando un sistema centralizado. Se realizó un correcto enmascaramiento y se tuvieron en cuenta las variables de confusión mediante una aleatorización y un análisis estratificado. El seguimiento fue similar en ambos grupos y las pérdidas fueron escasas. El análisis estadístico fue correcto y se realizó un análisis por intención de tratamiento.

Importancia clínica: la triple terapia se asoció a una mejoría del VEFI a las 8 semanas del 3,5% (IC 95 del 2,2% al 4,7%) respecto al GC. Entre las variables secundarias, también se observó disminución de las cifras de cloro en sudor y mejoría de las puntuaciones del apartado respiratorio en la encuesta de calidad de vida en el GI respecto al GC. Aunque la mejora del VEFI parece discreta y la disminución del cloruro en sudor tiene poca relevancia desde el punto de vista clínico, la mejoría clara en las puntuaciones del apartado respiratorio de la escala de calidad de vida probablemente esté en relación con otras variables clínicas no contabilizadas en el estudio, como la mejoría de la sintomatología respiratoria o la disminución del número de agudizaciones respiratorias. Solo la realización de estudios con medidas de resultado con mayor importancia clínica y tiempos de seguimiento más prolongados permitirá establecer los beneficios respecto a variables críticas como el número de ingresos, las agudizaciones respiratorias y, en general, su influencia sobre el pronóstico de la enfermedad.

La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos. Estos impidieron continuar el tratamiento en un paciente del GI (elevación de transaminasas) y en 2 pacientes del GC (ansiedad o depresión y exacerbación pulmonar).

Los resultados son concordantes con los de otros estudios^{2,3} que confirman la eficacia y seguridad de la triple terapia en

mayores de 12 años con FQ con genotipos con F508del y función residual, observándose mejoría del VEF 1, disminución del número de exacerbaciones pulmonares, mejoría de la calidad de vida y disminución de la concentración de cloro en sudor.

Aplicabilidad: los resultados obtenidos en este estudio son aplicables a nuestro medio. La triple terapia tiene un buen perfil de seguridad, pero, en lo que se refiere al potencial beneficio, las variables exploradas y los resultados son poco relevantes desde el punto de vista clínico. Serían deseables otros estudios centrados en otras variables con mayor relevancia clínica, mayor tiempo de seguimiento y estudios de coste-beneficio para justificar plenamente la indicación sistemática de la triple terapia en estos pacientes.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, *et al.* Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2024-35.
2. Middleton PG, Mall MA, Drevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, *et al.* Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019; 381:1809-19.
3. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, *et al.* Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394:1940-8.