

LA BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
2016 NÚMERO 1 ISSN 1745-9990



POTENCIADORES (TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS PARA LAS MUTACIONES DE CLASE III Y IV) PARA LA FIBROSIS QUÍSTICA

GEORGE G BROWNING, MAROESKA M ROVERS, IAN WILLIAMSON, JØRGEN LOUS, MARTIN J BURTON

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión:

Potenciadores (tratamientos específicos para las mutaciones de clase III y IV) para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 3. Art. No.: CD009841. DOI: 10.1002/14651858.CD009841

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria más frecuente que acorta la vida en los caucásicos y es causada por una mutación en el gen que codifica la proteína regulador transmembrana de la fibrosis quística (en inglés, CFTR), que funciona como un transportador de sal. Esta mutación afecta particularmente a las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística. La absorción excesiva de sal debido al CFTR defectuoso deshidrata el recubrimiento de las vías respiratorias y provoca una depuración mucociliar defectuosa. La acumulación consiguiente de moco espeso y pegajoso hace las vías respiratorias propensas a infección crónica e inflamación progresiva; que a menudo provoca insuficiencia respiratoria. Además, las anomalías del CFTR dan lugar a complicaciones sistémicas como desnutrición, diabetes y subfertilidad.

Desde el descubrimiento del gen causativo ha aumentado la comprensión de la estructura y la función del CFTR, así como la repercusión de diferentes mutaciones, lo que ha permitido que las compañías farmacéuticas diseñen nuevos tratamientos específicos para la mutación dirigidos al defecto molecular subyacente. Los tratamientos dirigidos a las mutaciones de clase III y IV (potenciadores del CFTR) intentan normalizar el líquido en la superficie de las vías respiratorias y ayudar a restaurar la depuración mucociliar, que luego tiene una repercusión beneficiosa sobre la infección crónica y la inflamación que caracterizan la enfermedad pulmonar en los pacientes con fibrosis quística. Estos tratamientos también pueden afectar a otras mutaciones.

Objetivos

Evaluar los efectos de los potenciadores del CFTR sobre resultados clínicamente importantes en niños y adultos con fibrosis quística.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Enfermedades Genéticas (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group), compilado a partir de búsquedas en bases de datos electrónicas y búsquedas manuales en revistas y libros de resúmenes de congresos. También se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos y las revisiones pertinentes. Última búsqueda: 5 marzo 2015.

Se realizaron búsquedas en el EU Clinical Trials Register, clinicaltrials.gov (*US Clinical Trials Register*) y en la *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). Última búsqueda en registros de ensayos clínicos: 6 febrero 2014.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios de diseño paralelo que compararon potenciadores del CFTR con placebo en pacientes con fibrosis quística. En un cambio *post hoc* se excluyeron los ensayos que combinaron los potenciadores del CFTR con otros tratamientos específicos para la mutación. Éstos serán considerados en una revisión aparte.

Obtención y análisis de los datos

Los autores extrajeron de forma independiente los datos y evaluaron el riesgo de sesgo en los ensayos incluidos; establecieron contacto con los autores de los ensayos para obtener datos adicionales. Se realizaron metanálisis de los resultados en varios puntos temporales.

Resultados principales

Se incluyeron cuatro ensayos controlados aleatorios ($n = 378$), que duraron de 28 días a 48 semanas y compararon el potenciador ivacaftor con placebo. Los ensayos difirieron en cuanto al diseño y los criterios de elegibilidad de los participantes, lo que limitó los metanálisis. El ensayo de fase 2 ($n = 19$) y dos ensayos de fase 3 (ensayo en adultos [$n = 167$], ensayo pediátrico [$n = 52$]), reclutaron participantes con la mutación G551D (clase III). El cuarto ensayo ($n = 140$) reclutó participantes homocigóticos para la mutación #F508 (clase II).

El riesgo de sesgo en los ensayos fue moderado. La generación de la secuencia aleatoria, la ocultación de la asignación y el cegamiento del personal del ensayo estuvieron bien documentados. El cegamiento de los participantes estuvo menos claro en todos los ensayos; en tres ensayos se excluyeron del análisis algunos datos de los participantes. El informe selectivo de resultados fue evidente en tres ensayos. Todos los ensayos fueron patrocinados por la industria y apoyados por otros grupos de financiamiento no farmacéuticos. Ningún ensayo informó ninguna muerte. Las puntuaciones de

calidad de vida significativamente más altas en el dominio respiratorio se informaron en el ensayo de fase 3 en adultos con G551D a las 24 semanas, diferencia de medias 8.10 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 4.77 a 11.43) y a las 48 semanas, diferencia de medias 8.60 (IC del 95%: 5.27 a 11.93); pero no en el ensayo de fase 3 pediátrico con G551D. El ensayo de fase 3 en adultos con G551D informó mejorías en el cambio relativo a partir del valor inicial en el volumen espiratorio forzado en un segundo a las 24 semanas, diferencia de medias 16.90% (IC del 95%: 13.60 a 20.20) y a las 48 semanas, diferencia de medias 16.80% (IC del 95%: 13.50 a 20.10); lo mismo ocurrió en el ensayo pediátrico con G551D a las 24 semanas, diferencia de medias 17.4% ($p < 0.0001$). No se informaron mejorías en la calidad de vida ni la función pulmonar en los participantes con #F508.

La combinación de los datos de ambos ensayos de fase 3 G551D demostró un aumento en el informe de tos, odds ratio 0.57 (IC del 95%: 0.33 a 1.00) y un aumento en los episodios de disminución de la función pulmonar, odds ratio 0.29 (IC del 95%: 0.10 a 0.82) en el grupo placebo. El ensayo de fase 3 en adultos con G551D demostró un aumento en el informe del mareo entre el grupo de ivacaftor, OR 10.55 (IC del 95%: 1.32 a 84.47). Ningún ensayo mostró una diferencia entre los brazos de tratamiento en el número de participantes que interrumpieron o descontinuaron el fármaco del ensayo.

En los ensayos de fase 3 G551D, menos participantes asignados a ivacaftor desarrollaron exacerbaciones pulmonares graves. Cuando se consideraron todos los datos de las exacerbaciones, los participantes que recibieron ivacaftor en el estudio de fase 3 en adultos con G551D desarrollaron menos exacerbaciones, odds ratio 0.54 (IC del 95%: 0.29 a 1.01). En el otro estudio G551D y en el estudio #F508 no hubo diferencias entre los grupos en el número de participantes que desarrolló exacerbaciones pulmonares.

La combinación de los datos de ambos ensayos de fase 3 G551D demostró mejorías significativas en el cambio absoluto a partir del valor inicial en el volumen espiratorio forzado en un segundo (% previsto) a las 24 semanas, diferencia de medias 10.80% (IC del 95%: 8.91 a 12.69) y a las 48 semanas, diferencia de medias 10.44% (IC del 95%: 8.56 a 12.32); también en el peso a las 24 semanas, diferencia de medias 2.37 kg (IC del 95%: 1.68 a 3.06) y a las 48 semanas, diferencia de medias 2.75 kg (IC del 95%: 1.74 a 3.75). No se informaron mejorías en estos resultados en los participantes con #F508.

Se informaron reducciones significativas en la concentración de cloruro en el sudor en los participantes con G551D y #F508: en los datos combinados de ambos ensayos de fase 3 G551D a las 24 semanas, diferencia de medias -48.98 mmol/l (IC del 95%: -52.07 a -45.89) y a las 48 semanas, diferencia de medias -49.03 mmol/l (IC del 95%: -52.11 a -45.94); y en el ensayo #F508 a las 16 semanas, diferencia de medias -2.90 mmol/l (IC del 95%: -5.60 a -0.20).

Conclusiones de los autores

Ambos ensayos de fase 3 G551D ($n = 219$) demostraron una repercusión clínicamente relevante del potenciador ivacaftor en los resultados a las 24 y a las 48 semanas, lo que proporcionó pruebas del uso de este tratamiento en adultos y niños (más de seis años de edad) con fibrosis quística y la mutación G551D (clase III). No hay pruebas para apoyar la administración de ivacaftor en los pacientes con la mutación #F508 (clase II) ($n = 140$). Están en curso ensayos con ivacaftor en pacientes con diferentes mutaciones.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

El ivacaftor (comercializado como Kalydeco®), es un nuevo tratamiento específico para la fibrosis quística

Pregunta de la revisión

¿Cuál es el efecto del ivacaftor sobre los resultados clínicos (superficie, calidad de vida y función pulmonar) en los pacientes con fibrosis quística?

Antecedentes

En los pacientes con fibrosis quística, las superficies de las vías respiratorias no tienen suficiente agua debido a la acción de una proteína anormal. Lo anterior dificulta eliminar el moco espeso y pegajoso y provoca que estos pacientes desarrollen infecciones pulmonares. El ivacaftor actúa sobre la proteína anormal en los pacientes con ciertas mutaciones de la fibrosis quística (clase III y IV) como la mutación G551D (clase III). Tiene como objetivo ayudar a las vías respiratorias a retener más agua, lo que les permite eliminar el moco de forma más eficaz, por lo que estos pacientes desarrollan menos infecciones pulmonares. El fármaco también puede afectar a otras clases de mutación y actualmente se realizan ensayos que analizan este aspecto.

El ivacaftor tenía como objetivo los pacientes con mutaciones clase III y IV, pero hasta el momento solamente se ha estudiado en pacientes con mutaciones G551D (clase III) y #F508 (clase II).

Características de los ensayos

Se incluyeron cuatro ensayos (378 voluntarios) que compararon ivacaftor con placebo (un tratamiento simulado sin medicación activa). Tres ensayos reclutaron en total 238 voluntarios con al menos una copia de la mutación G551D; un ensayo reclutó 140 voluntarios con dos copias de la mutación #F508 (clase II). Los ensayos duraron entre cuatro y 48 semanas. Las pruebas están actualizadas hasta el 5 marzo 2015.

Resultados clave

Ningún ensayo informó muertes. Los niños y adultos con la mutación G551D que recibieron ivacaftor mostraron mejorías en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en un segundo), pero solamente los adultos informaron puntuaciones más altas en la calidad de vida. Los participantes con la mutación #F508 no mostraron mejorías en cualquiera de estos resultados.

Los voluntarios con la mutación G551D en los grupos placebo informaron más tos y experimentaron más episodios de disminución de la función pulmonar. Más adultos que recibieron ivacaftor informaron episodios de mareo. Cantidades pequeñas similares de voluntarios (ambas mutaciones) que recibieron ivacaftor y placebo tuvieron que retrasar el ciclo de la medicación o retirarse completamente del ensayo debido a efectos secundarios no favorables (p.ej. problemas psicológicos, enfermedad hepática, problemas respiratorios graves, fatiga, artritis).

Más niños y adultos con la mutación G551D presentaron exacerbaciones pulmonares graves (agudizaciones de la enfermedad pulmonar) mientras tomaban placebo. Más adultos que recibieron placebo desarrollaron estas agudizaciones pulmonares comparados con los que recibieron ivacaftor. Los adultos que recibieron ivacaftor ingresaron al hospital con menos frecuencia y recibieron menos ciclos de antibióticos intravenosos debido a las agudizaciones. Los pacientes con la mutación #F508, tuvieron un número similar de agudizaciones con placebo o ivacaftor.

Los adultos y los niños con la mutación G551D que recibieron ivacaftor tuvieron aumento de peso; pero no fue así en los pacientes con #F508.

Las pruebas indican que ivacaftor es un tratamiento eficaz en los pacientes (con más de seis años de edad) con fibrosis quística y la mutación G551D, pero no en los pacientes con la mutación #F508. Están en marcha ensayos de ivacaftor en pacientes con diferentes mutaciones genéticas.

Calidad de la evidencia

En la mayoría de los ensayos, los voluntarios se ubicaron en diferentes grupos de tratamiento completamente al azar, de manera que existe el convencimiento de que los que participaban tuvieron iguales probabilidades de estar en cualquier grupo (placebo o ivacaftor). También existe el convencimiento de que en la mayoría de los ensayos nadie podría planificar en qué grupo se ubicaría el próximo voluntario, para que los pacientes más sanos no recibieran el tratamiento e hicieran que los resultados parecieran mejor. No es posible tener la seguridad de si los pacientes que participaron en el ensayo o los médicos que realizaron el ensayo conocían quién recibía qué tratamientos, ni el efecto que este conocimiento podría tener en los resultados. Lamentablemente, ninguno de los ensayos informó todos sus resultados de forma clara; en ocasiones no se informaron de una manera que se pudiera utilizar en la revisión y a veces no informaron los datos en absoluto. Lo anterior afectó la certeza con la cual se evaluaron los resultados generales.

Fuentes de financiamiento de los ensayos

Todos los ensayos fueron patrocinados por Vertex Pharmaceuticals Incorporated. El National Institute of Health (NIH), la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) y otros grupos de financiamiento no farmacéuticos también apoyaron los ensayos.