

A PROPÓSITO DE LA LEY PARA EL TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

El Poder Legislativo de la Nación aprobó el 24 de julio la ley de cobertura integral de la fibrosis quística y su inclusión en el Programa Médico Obligatorio (PMO) a pesar de las objeciones planteadas por el ministro de Salud¹. La ley reconoce la posibilidad de acceder al certificado de discapacidad y le otorga los enfermos prioridad en la lista de trasplantes.

Para mejor comprensión del tema, veremos las drogas específicas que significaron un avance desde un tratamiento sintomático de la fibrosis quística al de corregir o mejorar la función de la proteína CFTR (regulador transmembrana de la fibrosis quística), constitutiva de un canal iónico y cuya mutación es responsable de la enfermedad. Es una entidad genética letal de carácter recesivo, y más común en personas de ascendencia europea y afecta 1/6000-7000 nacimientos vivos en Argentina aunque estos valores difieren en forma amplia entre las distintas regiones del mundo por las dificultades en su diagnóstico². *Medicina (B Aires)* ha publicado artículos y notas sobre la misma y a ellas referimos al lector³⁻⁷.

Se conocen unas 2000 mutaciones del CFTR, aunque cerca del 70-90% de los enfermos tienen la mutación $\Delta F508$ en los dos alelos con defectos en el ensamblado de la proteína en el retículo endotelial y en el tráfico de las unidades hacia la membrana donde cumple sus funciones de canal aniónico, en particular Cl^- y HCO_3^- con múltiples funciones celulares. Entre los enfermos con un alelo con la mutación $\Delta F508$, un tercio de ellos tiene en el segundo alelo una "mínima mutación funcional" que no se traduce en la proteína o es defectiva⁸.

En consecuencia, la actividad de los canales insertos en la membrana celular está disminuida. En otra mutación, muy diferente en el defecto que ocasiona, la G551D, los canales CFTR están presentes en la membrana pero su actividad (*gating* o probabilidad de apertura) es menor. Estas dos mutaciones nos sirven como templatado para entender las drogas que las modifican.

El ivacaftor, aprobado por la FDA a comienzos del 2012, es un "potenciador" que aumenta la actividad del CFTR con la mutación G551D, con mejora de la sintomatología, aunque su uso limitado a esa pequeña fracción de enfermos, un 5%. Poco tiempo después aparecieron drogas "correctoras", como el lumacaftor, normalizando el ensamblado y tráfico de las unidades, tanto en las vías aérea e intestinal, con lo que el espectro de su utilización se amplió en forma considerable.

Así la combinación lumacaftor-ivacaftor fue aprobada (FDA y ANMAT) para los enfermos con los dos alelos mutados del CFTR, $\Delta F508$, al comprobarse una mayor actividad de los canales CFTR⁹. La mejoría en la función respiratoria evaluada por espirometría es modesta, pero su efecto es mayor en el índice de aclaramiento pulmonar, un mejor indicador del estado de la pequeña vía aérea, sumado a una reducción en la concentración de cloruro en el sudor, disminución de las exacerbaciones pulmonares y efectos más marcados en los niños que en los adultos¹⁰. Fue utilizada en jóvenes en estadio avanzado de la enfermedad con cierta mejoría clínica, disminución en marcadores de la inflamación y mayor estabilidad en el desarrollo de la enfermedad¹¹. La anomalía en la función pancreática es común en los enfermos homocigotas con la $\Delta F508$ y hay mejorías con a combinación ivacaftor-lumacaftor^{12, 13}.

Los efectos adversos a veces obligan a la discontinuidad de este tratamiento, en especial cuando se afecta la función hepática. También se observan cuadros de disnea, hipertensión arterial, en la salud mental y cataratas^{13, 14}. Este tratamiento se utiliza en los EE.UU., Canadá, Australia, varios países de Europa y está disponible en Argentina.

La empresa *Vertex Pharmaceuticals*, una de las primeras en usar una estrategia enfocada al diseño racional de fármacos (www.vrtx.com) y creadora del ivacaftor a instancias de la *Cystic Fibrosis Society* de los EE.UU., patrocinó dos estudios con la combinación de dos correctores, tezacaftor y elexacaftor (VX-445) con ivacaftor, demostrando mejores resultados en la función pulmonar que la combinación tezacaftor -ivacaftor, tanto en enfermos con los dos alelos con la mutación $\Delta F508$ o un alelo con esta mutación y una mínima mutación funcional en el segundo alelo. El estudio se desarrolló por 24 semanas en niños de 12 años de edad. Esta triple combinación comercializada como *Trikafta* ha sido autorizada por la FDA de los EE.UU. para niños de esa edad en adelante. De este modo casi el 90% de los enfermos puede ser tratado con esta combinación^{15, 16}.

Como resultado del empleo de estas drogas y otras medidas de prevención de las infecciones recurrentes, la tasa de mortalidad de los enfermos disminuye entre 1.8-2% por año en Gran Bretaña y los EE.UU., y si estos valo-



res continúan se espera una vida media en Gran Bretaña de 65 años para los varones y de 56 para las mujeres, un logro extraordinario de la medicina⁶. De esta manera hay más enfermos adultos que niños debido a la disminución en la tasa de mortalidad^{17, 18}.

El costo del tratamiento es motivo de controversias en todo el mundo debido a la carga que impone a las agencias, seguros y gobiernos que deben afrontarlos. En Argentina, el precio de una caja de 120 comprimidos de la combinación ivacaftor, (125 mg + 200 mg de lumacaftor) suficiente para un mes sale unos \$ 330 000 (junio de 2020)¹⁹. Respecto a la triple combinación, *Trikafta*, todavía no aprobado por la ANMAT, una caja con 84 comprimidos (3/día) sin descuento lleva un precio de US\$ 25 000²⁰. El *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) recomienda un precio del tratamiento anual de US\$67 900-85 500, mucho más bajo que el oficial²¹. El Grupo Registro Nacional de Fibrosis Quística confirmaba 1159 enfermos hacia marzo de 2018 en nuestro país, por lo que es sencillo conocer el presupuesto anual para su tratamiento²².

La Asociación de lucha contra la enfermedad fibroquística del páncreas (FIPAN) que promovió la ley brinda información y protección a los enfermos y familiares²³.

Como se mencionó al comienzo de la nota, el Ministro de Salud de la Nación cuestionó la iniciativa por la carga sobre el sistema de salud y dificultades administrativas y /o legales en la implementación en todo el país. El proyecto inicial fue aprobado por la Cámara de Diputados de la Nación en la última sesión de 2019 junto a otras iniciativas presentadas, todas en tiempo récord, así que es muy poco probable que haya habido un análisis detallado del mismo fuera de alguna comisión. Es cierto y necesario, y cruel si se quiere, que deba existir una compatibilización entre los costos y la obligación moral del médico de brindar el mejor tratamiento a “su enfermo”, pero esta erogación del presupuesto nacional y privado, en especial en nuestro país, no debe ser considerado en forma absoluta, sino comparado en su relación costo beneficio con otros variados proyectos de los estados nacional y provinciales.

- Diario La Nación. En: <https://www.lanacion.com.ar/politica/fibrosis-quistica-desautorizacion-gines-gonzalez-garcia-senado-nid2403278>; consultado julio 2020.
- Ribeiro JC, Silva Filho LV, Castaños S, Ruiz H H. Cystic fibrosis in Latin America-Improving the awareness. *J Cyst Fibros* 2016; 15: 791-3.
- Varas SM, Pérez Chada MV, Gómez NN. Transportadores de iones en pulmón. Uso como dianas terapéuticas. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 303-14.
- Palma AG, Kotsias BA, Marino GI. Funciones del CFTR y ENaC en la fibrosis quística. *Medicina (B Aires)* 2014; 74:133-9.
- Saleh MC, Botelli A, Melano de Botelli M, Rezzonico CA, Argaña CE. Frecuencia de las mutaciones delta f508 y g542x de la fibrosis quística en Córdoba, Argentina. *Medicina (B Aires)* 1996; 56: 14-6.
- Datos y Novedades. La fibrosis quística en el tiempo. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 240.
- Kotsias BA. La ventaja de los heterocigotas. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 79-83
- Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-tezaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018; 379: 1599-611.
- Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, et al. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1433-42.
- Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 912-20.
- McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, et al. Lumacaftor/ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 94-101.
- Davies JC, Cunningham S, Harris WT, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016; 2: 107-15.
- McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019. doi:10.1016/S2213-2600(18)30460-0.
- Talamo Guevara M 1, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 :1305-11.
- Heijerman HG, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor 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.
- Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019; 381: 1809-19.
- Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies – Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2020. doi: 10.1016/j.prrv.2020.05.002 [Epub ahead of print].
- Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Biltong D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 218-27.
- Alfabeto.net. En: <http://www.alfabeto.net/precio/lucaftor.html>; consultado julio 2020.
- Drugs.com. En: <https://www.drugs.com/price-guide/trikafta/>; consultado julio 2020.
- ICER. Institute for Clinical and Economic Review. En: https://icer-review.org/announcements/cf_evidence_report_2020/; consultado julio 2020.
- Pereyro S. Registro Nacional de Fibrosis Quística. 8o. Congreso Argentino de Neumonología. En: https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2018/Neumonolog%C3%ADa/Pereyro_fibrosis_quistica.pdf; consultado julio 2020.
- Asociación Argentina de Lucha con la Enfermedad Fibroquística del Páncreas. En: <http://fipan.org.ar/noticias/>; consultado julio 2020.