

Efectos adversos del nintedanib en un programa de uso compasivo

Autor: Curbelo, Pablo

Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Correspondencia:

Pablo Curbelo
curbelop@gmail.com

La Fibrosis Pulmonar Idiopática es una afección crónica, irreversible, generalmente fatal, de causa desconocida, cuya sobrevivencia media es de 2,5 a 3,5 años luego del diagnóstico.

El último lustro ha constituido un período de gran avance en el tratamiento específico antifibrótico de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. En el año 2014 la FDA aprobó dos medicamentos antifibróticos (pirfenidona y nintedanib) que demostraron su eficacia en el objetivo primario (reducción de la tasa de caída anual de la CVF), a través de ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo y reproducidos en estudios similares.

Ambas drogas, al mismo tiempo que abrieron una gran expectativa en su efectividad, han mostrado en los ensayos clínicos principales, una frecuencia relativamente elevada de efectos adversos. Este hecho ha planteado una serie de interrogantes a la colectividad médica respecto al manejo clínico de esos efectos adversos, la eventual necesidad de descenso o suspensión de los tratamientos y la eventual instalación de efectos adversos severos.

En los ensayos clínicos de nintedanib (Tomorrow e INPULSIS)^{1,2}, los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (61,5%), náuseas (24,3%). Un 20% de los pacientes suspendieron el fármaco por efectos adversos. La diarrea fue causa de discontinuar el tratamiento en 4,4% de los pacientes de los estudios mencionados.

Más importante aún la proporción de efectos adversos serios fue similar en los pacientes tratados y en el grupo placebo de ambos ensayos.

El artículo publicado en la Revista Americana de Medicina Respiratoria por la Dra Tabaj y colaboradores "Experiencia en la Argentina del Programa de uso compasivo con nintedanib en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática" reporta un análisis retrospectivo sobre efectos adversos y el perfil de seguridad del nintedanib³.

La población analizada corresponde a los pacientes del programa de uso compasivo de nintedanib (NPU). Un programa de esta naturaleza brinda información limitada ya que no reproduce necesariamente las características del uso del fármaco en la vida real:

1. El NPU permitió la accesibilidad al tratamiento en la fase previa a su comercialización y libre prescripción.
2. Incluyó un número acotado de pacientes, con edad media similar a los ensayos clínicos Inpulsis, pero con mayor deterioro funcional (CVF 66%, DCLO 38% vs CVF 81%, DLCO 47% en NPU e Inpulsis respectivamente).
3. El reporte de efectos adversos fue hecho en forma espontánea por los médicos prescriptores.
4. Los médicos involucrados en un programa de esta naturaleza son colegas expertos o al menos con adiestramiento y especial interés en el tema.
5. Más importante aún, el NPU incluye un programa de educación y adiestramiento a los médicos prescriptores respecto al monitoreo, manejo sintomático de los efectos adversos y criterios de descenso o suspensión del tratamiento.

El trabajo de la Dra Tabaj, en forma llamativa reporta un bajo número de efectos adversos de 14,8%, de los cuales 8,5% corresponde a diarrea. Mientras tanto en los ensayos Inpulsis se reportó un 62% de diarrea.

En el programa NPU se debió suspender el tratamiento por efectos adversos en 6,28% contra un 20% de suspensión en los ensayos Tomorrow e Inpulsis.

Nos planteamos si el bajo reporte de efectos adversos en el NPU, puede explicarse en parte por las características de un programa de esta naturaleza. En este contexto el adiestramiento médico para el manejo de efectos adversos dado por el NPU pudo facilitar el manejo clínico precoz y explicar en parte el bajo reporte de los efectos adversos leves.

De todas formas no queda claro la menor tasa de suspensión del fármaco secundaria a efectos adversos reportada por la Dra. Tabaj. En el futuro serán necesarios estudios de seguimiento en vida real, con mayor número de pacientes que aclaren este punto.

Los hallazgos del trabajo proveen datos del uso del fármaco (aunque limitados por las características del programa) en una región geográfica que hasta el momento no cuenta con resultados propios de la seguridad del fármaco. Por otro lado deberá evaluarse en el futuro, el impacto que puede tener la educación de los clínicos en cuanto a monitoreo y manejo de los efectos adversos. De esta forma, se podría eventualmente, asegurar el tratamiento a un mayor número de pacientes, con menores tasas de descenso o suspensión del fármaco.

Es imperioso contar con estudios de seguimiento en vida real que permitan evaluar la frecuencia de eventos adversos y el perfil de seguridad fuera del marco operativo de los ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Ulrich Costabel, M.D., Moises Selman, M.D., et al, Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-1087.
2. Richeldi L, Bois du RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
3. Tabaj G, Sívori M, Cornejo, Plotquin M, Experiencia en la Argentina del Programa de uso compasivo con nintedanib en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática, *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, Vol 17 N° 2 - Junio 2017. 126-30.