

Stratifying Cystic Fibrosis Patients Based on Intestinal Organoid Response To Different CFTR-modulators.

Estratificación de pacientes con Fibrosis Quística basada en la respuesta de organoides intestinal a diferentes moduladores de CFTR.

La Fibrosis Quística (FQ) es causada por mutaciones en el gen que codifica una proteína que funciona como canal 'Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR). En la actualidad los tratamientos están enfocados a mutaciones frecuentes que cubren el 90% quedando un 10 % de mutaciones de CFTR poco frecuentes y en su mayoría no caracterizadas. Se desconoce cuál de estos pacientes podría responder a alguno de los medicamentos que están en desarrollo. Presumimos que podemos identificar un subgrupo de pacientes con mutaciones de CFTR raras que responderán clínicamente a (uno de) los medicamentos en desarrollo, mediante el uso de sus organoides intestinales individuales para detectar la respuesta al medicamento.

Para evaluar mejor esta hipótesis, hemos diseñado un proyecto llamado HIT-CF. El núcleo del proyecto es un enfoque de dos pasos para identificar pacientes fuera de la etiqueta del medicamento existente que también se benefician con el tratamiento de un modulador.

El primer paso será probar novedosos moduladores de CFTR (y combinaciones) en organoides de 500 pacientes de FQ en Europa con mutaciones de CFTR raras, para identificar a los pacientes que predecimos se beneficiarían clínicamente con estos tratamientos. El segundo paso es evaluar la eficacia clínica de estos fármacos en una plataforma de 3 ensayos, en los que estudiaremos el efecto de 3 diferentes medicamentos de estudio (o combinaciones) en los pacientes identificados por su respuesta en los organoides.

El estudio descrito en este protocolo será el primer paso de este proyecto HIT-CF, es decir, probar novedosos moduladores CFTR en organoides de 500 pacientes con FQ, e identificar los respondedores in vitro para incluir ensayos clínicos posteriores. Los ensayos clínicos serán protocolos separados y no forman parte de este protocolo. Sin embargo, el esquema del proyecto total se describirá en este protocolo.

Objetivo: identificar los respondedores clínicos con máxima respuesta y con menor respuesta (basados en la cantidad de aumento de los organoides) a nuevos moduladores de CFTR de 500 organoides intestinales de pacientes seleccionados para ver la eficacia del fármaco in vitro. Los 81 sujetos identificados con la mejor respuesta in vitro y 27 sujetos con la menor respuesta in vitro serán elegidos para la participación en estudios clínicos con moduladores de CFTR.

Diseño del estudio: multicéntrico internacional, estudio intervencionista.

Población de estudio: Adultos masculinos y femeninos (>18 años) con diagnóstico de FQ con una prueba de sudor positiva (concentración > 60 mmol / L) y 2 mutaciones para las cuales no

hay opción terapéutica con los actuales moduladores del CFTR o con clase I una frecuencia alélica de > 0.2% según la base de datos CFTR2 (ver criterios de exclusión para lista).

Intervención: los sujetos se someterán a una biopsia rectal para recolectar material de intestino para realizar organoides.

Principales parámetros / puntos finales del estudio: respuesta organoide intestinal de 500 sujetos a tres productos farmacológicos de diferentes compañías farmacéuticas, clasificadas según la mejor respuesta por producto farmacéutico.

Naturaleza y alcance de la carga y los riesgos asociados con la participación, el beneficio y la relación grupal: la única intervención que tendrá lugar es una biopsia rectal. La recolección de biopsias usando fórceps durante la endoscopia tiene un muy bajo riesgo de complicaciones. En un artículo publicado recientemente, se evaluó la seguridad de este procedimiento. No se informaron complicaciones mayores cuando se estudiaron 353 biopsias tomadas. Solo un paciente se quejó de dolor abdominal después del procedimiento, pero completamente recuperado después de 4 horas de observación.

Recolectar biopsias usando un dispositivo de succión rectal tiene un riesgo muy bajo de complicaciones. Friedman et al, recientemente publicó una revisión sistemática, en la que el riesgo de cualquier complicación es del 0,63%. El sangrado rectal fue la complicación más común con una incidencia de 0.5%. El artículo dice que en lactantes (<1 año de edad), el riesgo es relativamente mayor. Realizaremos este procedimiento en sujetos mayores de 18 años.

El beneficio potencial para el paciente podría ser la participación en un ensayo clínico y, posiblemente, el éxito posterior a un tratamiento con un medicamento. Los pacientes que participan en este estudio actualmente no son objetivo de ningún proyecto de medicamentos en desarrollo, y por lo tanto esta podría ser una oportunidad única para que estos pacientes tengan acceso a un tratamiento con un modulador de CFTR.

Criterios de inclusión.

1. Una o más características fenotípicas de Fibrosis Quística: como tos crónica y producción de esputo, anomalías persistentes en la radiografía de tórax u obstrucción de las vías respiratorias manifestadas por sibilancias y atrapamiento de aire;

o antecedentes de FQ en un hermano;

o un resultado positivo de la prueba de detección de recién nacido.

2. Prueba del sudor: positiva (superior a 60 mmol / L) por la iontoforesis de pilocarpina (documentada en los registros de pacientes)

3. Tener edad adulta en la fecha del consentimiento informado.

4. El sujeto ha firmado y fechado un formulario de consentimiento informado (ICF).

5. Estar en fase estable de su enfermedad.

Criterios de exclusión

1. El paciente tenga al menos una de las siguientes mutaciones:

F508del, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H, A455E, 3849+10kbC>T

2.El paciente tenga alguna de las siguientes combinaciones:

G542X, 1717-1G>A, 621+1G>T, 3120+1G>A, 1898+1G->A, CFTRdele2,3 and 2183AA->G

Por ejemplo, alguien con un G542X / 621 + 1g> T **NO** puede participar

Alguien con W1282X / 621 + 1G> T **SI** puede participar

Alguien con R1162X / R1162X **SI** puede participar

3.Historial de cualquier comorbilidad revisada en la visita de selección que, en opinión del investigador, podría confundir los resultados del estudio o presentar un riesgo adicional en la administración potencial del fármaco del estudio al sujeto.

Por ejemplo, antecedentes de cirrosis con hipertensión portal (definición según los Estándares Europeos de atención de la FQ).

4. Historia de trasplante pulmonar.