

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### En pacientes con fibrosis quística con la mutación G551D el ivacaftor puede mejorar la función pulmonar y otros parámetros clínicos

Buñuel Álvarez JC<sup>1</sup>, Lojo Pons P<sup>2</sup>, Castan Campanera A<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Área Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona (España).

<sup>3</sup>Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona (España).

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, [jcbunuel@gmail.com](mailto:jcbunuel@gmail.com)

**Palabras clave en inglés:** respiratory function tests; cystic fibrosis; aminophenols.

**Palabras clave en español:** pruebas de función pulmonar; fibrosis quística; aminofenoles.

**Fecha de recepción:** 27 de enero de 2012 • **Fecha de aceptación:** 3 de febrero de 2012

**Fecha de publicación del artículo:** 8 de febrero de 2012

Evid Pediatr.2012;8:14.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Buñuel Álvarez JC, Lojo Pons P, Castan Campanera A. En pacientes con fibrosis quística con la mutación G551D el ivacaftor puede mejorar la función pulmonar y otros parámetros clínicos. Evid Pediatr. 2012;8:14.

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=2012;8:14>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

# En pacientes con fibrosis quística con la mutación G551D el ivacaftor puede mejorar la función pulmonar y otros parámetros clínicos

Buñuel Álvarez JC<sup>1</sup>, Lojo Pons P<sup>2</sup>, Castan Campanera A<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona (España).

<sup>3</sup>Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Girona (España).

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, jcbunuel@gmail.com

**Referencia bibliográfica:** Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P *et al*; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365:1663-72. .

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la administración de ivacaftor se asoció a una mejoría significativa y mantenida de la función pulmonar entre las semanas 2 y 48 de seguimiento en pacientes con fibrosis quística (mutación G551D). También se constató una disminución de las exacerbaciones pulmonares, una mejoría de los síntomas percibidos por el paciente y una ganancia de peso en los pacientes que recibieron ivacaftor.

**Comentario de los revisores:** los resultados de este estudio son alentadores, pero deberían ser replicados por otros que solventen sus limitaciones metodológicas (ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización y dudas sobre el adecuado enmascaramiento). Variables como la seguridad o la prolongación de los efectos beneficiosos del ivacaftor más allá de la semana 48 necesitarán ser evaluadas en estudios con mayor tamaño muestral, correctamente diseñados y que usen como variable principal el porcentaje de eventos pulmonares o el número de ingresos hospitalarios.

**Palabras clave:** pruebas de función pulmonar; fibrosis quística; aminofenoles.

**In patients with cystic fibrosis with the mutation G551D, ivacaftor can improve lung function and other clinical parameters**

## Abstract

**Authors' conclusions:** ivacaftor administration was associated with a significant and sustained improvement in lung function between the second and the 48 week of follow up in patients with cystic fibrosis (G551D mutation). A decrease in pulmonary exacerbations was also found, as well as improvement in patient-perceived symptoms and weight gain in patients who received ivacaftor.

**Reviewers' commentary:** the results of this study are encouraging but they should be confirmed by others that solved its methodological limitations (lack of randomisation sequence concealment and doubts about the proper masking). Variables such as safety or prolonged beneficial effects of ivacaftor beyond the week 48 should be assessed in well designed studies with larger sample sizes. It would be recommendable to use the pulmonary events rate or the number of hospital admissions as first outcomes.

**Keywords:** respiratory function tests; cystic fibrosis; aminophenols.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar la eficacia del ivacaftor para mejorar la función pulmonar mediante la medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) a las 24 semanas de tratamiento, así como su seguridad.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

**Emplazamiento:** hospitalario y multicéntrico (hospitales de EE. UU., Inglaterra, Irlanda, Canadá, Australia, República Checa, Alemania y Francia).

**Población de estudio:** se incluyeron 161 participantes que cumplieron los criterios de inclusión ( $\geq 12$  años, que estuvieran diagnosticados de fibrosis quística con la mutación G551D en al menos un alelo y un FEV1 entre el 40 y el 90% del valor predicho según su edad, peso y sexo. Terminaron el

ensayo 145 pacientes (90,1%): 77 (93%) del grupo ivacaftor y 68 (87%) del grupo placebo.

**Intervención:** los sujetos fueron asignados aleatoriamente, con una ratio 1:1 para recibir ivacaftor (n = 83 sujetos) o placebo (n = 78) durante 48 semanas. Se estratificó por grupos de edad (mayor o menor de 18 años) y por función pulmonar (FEV1 mayor o menor del 70%).

**Medición del resultado:** la variable principal fue el cambio absoluto del FEV1 desde la basal a las 24 semanas. Las variables secundarias fueron el cambio absoluto del FEV1 desde la basal a las 48 semanas, el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación pulmonar, ingreso hospitalario y duración del mismo, y el cambio de peso y de la concentración de cloro en el sudor (todas las variables medidas a las 24 y 48 semanas). Las variables terciarias fueron la duración y el número de exacerbaciones, el número total de días de ingreso hospitalario y la necesidad de toma de antibióticos por enfermedad pulmonar. La seguridad también fue evaluada.

**Resultados principales:** la medición del cambio absoluto desde la basal de FEV1 a las 24 semanas fue un 10,6% mejor en el grupo tratado con ivacaftor respecto al grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Los efectos en la función pulmonar se empezaron a notar ya a las dos semanas. Los resultados se mantuvieron hasta la semana 48 de tratamiento (FEV1 del 10,5%, mejor que en el grupo placebo [ $p < 0,001$ ]). Respecto a las variables secundarias y terciarias, en la semana 48 de tratamiento, un 67% de sujetos en el grupo ivacaftor estuvo libre de exacerbaciones pulmonares, frente a un 41% en el grupo placebo ( $p = 0,001$ ). Precizaron ingreso hospitalario 11 pacientes del grupo ivacaftor (14,3%) frente a 23 del grupo placebo (29,5%). Los pacientes del grupo ivacaftor experimentaron mayor ganancia de peso a las 48 semanas (3,1 kg frente a los 0,4 kg de los pacientes del grupo placebo;  $p < 0,001$ ). La incidencia de efectos adversos en la semana 48 fue similar en ambos grupos (78 en el placebo frente a 83 en ivacaftor).

**Conclusión:** la administración de ivacaftor se asoció a una mejoría significativa y mantenida de la función pulmonar entre las semanas 2 y 48 de seguimiento. También se constató una disminución de las exacerbaciones pulmonares, mejoría de los síntomas percibidos por el paciente y ganancia de peso en los pacientes que recibieron ivacaftor.

**Conflicto de intereses:** algunos autores recibieron financiación de Vertex Pharmaceuticals.

**Fuentes de financiación:** Vertex Pharmaceuticals.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la fibrosis quística está producida por una disfunción de la proteína CFTR. Aproximadamente el 4-5% de todos los casos de esta enfermedad están producidos por la mutación G551D<sup>1</sup>. Disponer de un tratamiento que corrija la

disfunción de la proteína CFTR podría suponer una mejoría del pronóstico vital de estos pacientes. Aunque este estudio se centra en un porcentaje minoritario de casos de fibrosis quística, la posible eficacia del tratamiento evaluado puede producir un impacto muy positivo sobre la esperanza de vida de estos pacientes, así como en la calidad de vida de ellos y sus familias. Por ello, la realización de este ensayo clínico está totalmente justificada.

**Validez o rigor científico:** el diseño de este estudio presenta algunas limitaciones. No se describe con detalle el método de aleatorización y al parecer la secuencia de la misma no se mantuvo oculta. Existen algunos aspectos del enmascaramiento que no quedan claros ya que, aunque el estudio se describe como doble ciego, los autores mencionan que tuvieron acceso completo a los datos (sin especificar si fue al finalizar el estudio o durante el mismo). Los resultados no fueron analizados por los autores sino por el patrocinador del fármaco. Aunque las pérdidas fueron escasas, no parece que se efectuara un análisis de los resultados siguiendo la estrategia de intención de tratar. Por lo tanto, es conveniente ser precavido a la hora de interpretar los resultados de este estudio.

**Importancia clínica:** los pacientes tratados con ivacaftor presentaron una mejoría de la función pulmonar, medida mediante la FEV1, del 10,6% a los 24 meses respecto al grupo placebo. Este resultado puede considerarse clínicamente importante, teniendo en cuenta que los autores determinaron como relevante para el cálculo del tamaño de muestra un cambio de 4,5 puntos porcentuales del valor predicho de FEV1. Dicho efecto se mantuvo al final del estudio (10,5%, semana 48). Estos resultados, junto con la mejoría constatada en variables secundarias tan importantes como la disminución de las exacerbaciones pulmonares y de los ingresos hospitalarios, y la menor duración de los mismos y una mayor ganancia de peso entre los pacientes que recibieron ivacaftor, supondría una mejoría evidente en la calidad de vida a corto plazo de estos pacientes. En cuanto a la relación beneficios-riesgos-costes, el ivacaftor fue bien tolerado en este estudio. En ausencia de datos sobre el coste del fármaco, el balance beneficio-riesgo resultaría favorable al mismo si los resultados del estudio pudieran ser confirmados en estudios que solventen las limitaciones metodológicas de este ensayo.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los resultados de este estudio son alentadores, pero precisan ser replicados por otros que solventen las limitaciones metodológicas descritas. Variables como la seguridad o la prolongación de los efectos beneficiosos del ivacaftor más allá de la semana 48 necesitan ser evaluadas en estudios de mayor tamaño muestral, correctamente diseñados y que usen como variable principal el porcentaje de eventos pulmonares o el número de ingresos hospitalarios. Actualmente, se ha completado otro ECA en fase III en pacientes de 6-11 años cuyos resultados están pendientes de publicación<sup>2</sup>. Su aplicación en edades precoces, antes de que se produzca un daño pulmonar crónico puede resultar de gran interés si se confirman los

posibles efectos beneficiosos de este tratamiento. Si esto sucede, podríamos estar ante el más importante avance terapéutico en el tratamiento de algunos pacientes con fibrosis quística<sup>3</sup>.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Patient registry: 2008 annual data report to the Center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2009.
2. ClinicalTrials.gov. Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation [en línea][fecha de consulta: 2-II-2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00909727?term=NCT00909727&rank=1>
3. Davis PB. Therapy for cystic fibrosis—the end of the beginning? *N Engl J Med.* 2011;365:1734-5.