

INFORMES CAMUH

Juny 2015

Ivacaftor (Kalydeco®) per al tractament de la fibrosi quística

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRiA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Grup de treball de l'informe Ivacaftor (Kalydeco®) per al tractament de la fibrosi quística. Ivacaftor (Kalydeco®) per al tractament de la fibrosi quística. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, juny 2015
Correcció: Atona



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

Ivacaftor (Kalydeco®) per al tractament de la fibrosi quística

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Pau Ferrer

Jose Bruno Montoro

Dolors Navarro

Guillem Pintós

Albert Selva

Marta Trapero

Oficina tècnica

Berta Sunyer

Revisors externs

Dra. Maria Cols i Roig, Pneumòloga. Hospital Sant Joan de Déu

Dr. Antonio Moreno. Pneumòleg. Hospital Vall d'Hebron

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tant el Dr. Moreno com la Dra. Cols declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

ÍNDEX DE CONTINGUTS

Àrea descriptiva del fàrmac i del problema de salut.....	6
Descripció del medicament.....	6
Indicació avaluada.....	6
Descripció del problema de salut.....	6
Principals manifestacions clíniques.....	7
Prevalença i incidència.....	7
Evolució i pronòstic.....	7
Diagnòstic.....	8
Tractament actual de la malaltia.....	8
Àrea d'acció farmacològica.....	10
Mecanisme d'acció ¹¹	10
Ivacaftor és un potenciador selectiu de la proteïna CFTR. In vitro ivacaftor incrementa l'obertura del canal de CFTR augmentant el transport de clorur. No obstant això, no s'ha elucidat per complet el mecanisme exacte que porta l'ivacaftor a perllongar l'activitat d'obertura d'algunes formes de CFTR normals i mutants.....	10
Indicació.....	10
Posologia, forma de preparació i administració ¹¹	10
Avaluació de l'eficàcia.....	11
Assaigs clínics disponibles.....	11
Resultats d'eficàcia.....	14
Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats de l'estudi pivot.....	16
Rellevància clínica dels resultats de l'estudi pivot.....	17
Dades de suport.....	18
Avaluació de fonts secundàries.....	18
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	18
Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents.....	18
Avaluació de la seguretat.....	21
Resultats de seguretat dels estudis pivots.....	21
Precaucions, contraindicacions i poblacions especials.....	22
Àrea econòmica.....	23
Dades d'eficiència.....	23
Cost del tractament a Catalunya.....	23

Conclusions.....	24
Bibliografia	25
Annex 1. Metodologia.....	28

ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom: Ivacaftor (Kalydeco®)

Laboratori: Vertex Pharmaceuticals

Grup terapèutic: R07AX02

Tipus de dispensació: ús hospitalari

Informació de registre: medicament orfe; monitoratge addicional

Data d'aprovació: 23/07/2012

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu unitari (per comprimit) de facturació*
KALYDECO 150 mg comprimits recoberts amb pel·lícula	56 comprimits	698264	320,92€

* Preu unitari de facturació (PVL + IVA) incloent-hi el descompte del 4% establert pel RD-Llei 8/2010 per la indicació d'ivacaftor en pacients amb la mutació G551D segons nomenclàtor del CatSalut al gener de 2015.

Indicació avaluada

Tractament de la fibrosi quística (FQ) en pacients de 6 anys o més que tenen una de les següents mutacions al gen CFTR (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.

Descripció del problema de salut

La fibrosi quística (FQ) és una malaltia monogènica, autosòmica recessiva que es presenta com una malaltia multisistèmica.

La FQ es produeix per mutacions del gen que codifica la proteïna reguladora de conductància transmembrana de la fibrosi quística ("CF transmembrane conductance regulator", CFTR) ubicat en el cromosoma 7.¹ La proteïna CFTR actua com a canal de clor i participa en l'alliberament d'adenosina trifosfat i en la regulació d'altres canals de transport d'ions. Aquesta proteïna s'expressa en les cèl·lules epitelials de l'aparell respiratori, en el pàncrees, a les vies biliars, en les glàndules sudorípares i en el sistema genitourinari. L'alteració genètica del CFTR dóna lloc a un espessiment i disminució del contingut d'aigua i alteració dels ions clorur i sodi, fet que origina l'obstrucció dels conductes que transporten secrecions. Això permet que hi hagi estancament i produeixi infeccions i inflamacions que provoquen les complicacions característiques de la malaltia, principalment al pulmó, al fetge, al pàncrees i al sistema reproductor.²

En total s'han descrit unes 1.994 mutacions del gen CFTR (www.genet.sickkids.on.ca) que tenen efectes variables sobre la funció del CFTR i que resulta en diferents fenotipus de la malaltia.¹ Aquestes mutacions es classifiquen en sis classes principals. Les mutacions de les classes I a III es consideren greus amb insuficiència pancreàtica i amb concentració elevada de clorur de sodi en la suor. Les mutacions de la classe IV-VI són lleus, van acompanyades d'insuficiència pancreàtica lleu o sense insuficiència pancreàtica clínica i concentració moderada o normal de clorur de sodi en la suor. La mutació més comú, 70% dels pacients amb FQ a nivell mundial, és una mutació de classe II produïda per una deleció de fenilalanina al codó 508 (F508).

La mutació de classe III més freqüent és la G551D, la qual redueix la fracció de temps que el canal CFTR està obert; això limita la capacitat de transport de clorur. Aquesta mutació afecta aproximadament el 5% dels pacients amb FQ.

Principals manifestacions clíniques

La FQ es presenta com una malaltia multisistèmica que afecta principalment l'aparell respiratori però també el pàncrees, les vies biliars, les glàndules sudorípares i el sistema genitourinari.

Les manifestacions clíniques més rellevants es produeixen a nivell respiratori, i inclouen bronquièctasi, bronquitis, bronquiolitis, pneumònia, atelèctasi, hemoptisi i, en fases avançades, insuficiència respiratòria. Les manifestacions relacionades amb l'afectació del pàncrees són: pancreatitis crònica, deficiència d'insulina, hiperglucèmia simptomàtica i diabetis. A nivell digestiu: síndrome de malabsorció secundari a insuficiència pancreàtica exocrina (IPE), ili meconial i síndrome d'obstrucció intestinal distal, entre d'altres. De manera general, també s'observa malabsorció, falta de creixement i deficiència de vitamines. Tanmateix, aquests pacients poden tenir afectació als ossos, com artritis i osteoporosi. També destaca la deshidratació per pèrdua d'ions en la suor i la infertilitat masculina per atrèsia o obstrucció bilateral dels conductes deferents.

Encara que els símptomes solen manifestar-se en la infància, la seva àmplia variabilitat clínica, en la qual semblen implicar gens modificadors i factors ambientals, pot demorar el diagnòstic fins a l'edat adulta.

Prevalença i incidència

La freqüència de la FQ varia en les diferents parts d'Europa i grups ètnics. Tot i que està considerada una malaltia minoritària a causa de la seva baixa incidència, és la malaltia genètica recessiva més freqüent.^{1,2} La seva incidència a Espanya és d'un nou cas per cada 5.000 naixements, i 1 de cada 35 persones, aproximadament, són portadores sanes de la malaltia.⁴ En els últims anys, a Catalunya s'ha observat una incidència de 1/6.882 naixements vius (dades fins al desembre de 2013).

Evolució i pronòstic

El pronòstic de la malaltia és molt variable. Segons dades del 2010, la supervivència mitjana és d'uns 30 anys.⁵ Gràcies als avenços en el tractament estàndard i l'aparició de nous

tractaments, la implementació de diagnòstic precoç en nadons i altres factors, la supervivència de pacients amb FQ ha augmentat. Segons Dodge et al.,⁶ la mitjana de supervivència predita per a pacients amb FQ nascuts al segle XXI és de 50 anys.

Els pacients amb FQ i un FEV1<30% del seu valor predit tenen un 50% de mortalitat esperada a 2 anys. Aquests pacients solen ser candidats a trasplantament.

Diagnòstic

Segons les recomanacions de la GPC de la Societat Europea de FQ recentment publicada, s'estableix el diagnòstic de FQ en pacients amb una concentració de clorurs en la suor de >59 mmol/L i/o dues mutacions que causen FQ i presència d'almenys una característica fenotípica de la malaltia (bronquiectasi difusa, insuficiència pancreàtica, cultius d'esput positius per a un patogen associat amb la FQ [especialment *P. aeruginosa*], síndrome de pèrdua de sal).⁷

Diversos països europeus, com el Regne Unit, França, Espanya i Àustria, han instaurat programes de cribratge en nadons, ja que el diagnòstic precoç de FQ implica atenció especialitzada prematura, beneficis nutricionals i permet frenar o atenuar la progressió de la malaltia pulmonar.⁸

Tractament actual de la malaltia

L'objectiu dels tractaments actualment disponibles és alleujar els símptomes de la FQ i alentir el progrés de la malaltia per tal de millorar la qualitat de vida del pacient. En l'actualitat no existeix cap tractament específic que pugui corregir el defecte genètic causant de la FQ.

El maneig clínic per mantenir una funció respiratòria correcta en aquests pacients inclou fisioteràpia respiratòria en combinació amb agents mucolítics que dilueixen l'esput i faciliten la mobilització de les secrecions. Actualment es disposa de diverses teràpies mobilitzadores de secrecions:^{9,10}

- La dornasa alfa hidrolitza l'ADN excessiu que es troba a l'esput d'aquests pacients, la qual cosa redueix en gran mesura la viscoelasticitat de les mucositats. La dornasa alfa ha demostrat una millora de la funció pulmonar en els assajos clínics a curt i llarg termini.
- La solució salina hipertònica nebulitzada també ha demostrat una millora de la depuració mucociliar en pacients amb FQ.
- El manitol en pols seca inhalat crea un gradient osmòtic que promou el flux d'aigua en el lumen de les vies respiratòries i mobilitza així les secrecions.

També formen part de l'arsenal terapèutic el tractament broncodilatador, l'antibioteràpia oral o inhalada per a les infeccions cròniques i reaguditzacions, i els suplementes vitamínics i minerals. Tanmateix, els pacients amb FQ i afectació pancreàtica han de ser tractats amb tractament de substitució amb enzims pancreàtics.

En els pacients amb malaltia molt avançada, el trasplantament pulmonar pot ser una opció. A Europa, els pacients adults són tributaris a trasplantament quan tenen un FEV1 <30% del valor predit, amb una reduïda qualitat de vida i/o altres factors com hemoptisi massiva i aguditzacions que requereixen tractaments via endovenosa. No obstant això, l'edat, el sexe, la infecció pulmonar i la colonització de bacteris són factors que afecten l'elegibilitat de trasplantament.

ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

Mecanisme d'acció¹¹

Ivacaftor és un potenciador selectiu de la proteïna CFTR. In vitro ivacaftor incrementa l'obertura del canal de CFTR augmentant el transport de clorur. No obstant això, no s'ha elucidat per complet el mecanisme exacte que porta l'ivacaftor a perllongar l'activitat d'obertura d'algunes formes de CFTR normals i mutants.

Indicació

European Medicines Agency: Kalydeco està indicat per al tractament de la fibrosi quística (FQ) en pacients de 6 anys o més que tenen una de les següents mutacions al gen CFTR (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.

Food and Drug Administration: la mateixa indicació que l'EMA.

Posologia, forma de preparació i administració¹¹

Dosi recomanada: 150 mg cada 12 hores.

S'han d'empassar sencers, no es poden mastegar, partir o dissoldre, i s'han de prendre amb aliments que continguin greixos, com per exemple menjars preparats amb mantega o oli, o els que continguin ous, formatge, fruita seca o llet sencera.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Assaigs clínics disponibles

Ivacaftor ha estat avaluat en **4 assaigs clínics de fase III** comparats amb placebo en pacients clínicament estables amb FQ amb diferents mutacions: G551D, non-G551D i F508del homozigots.

Els estudis STRIVE¹² i ENVISION¹³ van avaluar l'eficàcia i seguretat durant 48 setmanes en pacients amb FQ amb mutació G551D en pacients ≥ 12 anys i amb 6- <12 anys, respectivament. L'estudi PERSIST¹⁴ (estudi obert) va avaluar l'eficàcia i seguretat a llarg termini (fins a 144 setmanes) d'ivacaftor en pacients provinents de l'estudi ENVISION i STRIVE.

Per altra banda, l'estudi KONNECTION¹⁵ va avaluar pacients ≥ 6 anys amb FQ amb mutació no G551D. Concretament, van incloure pacients amb les mutacions G970R, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Les dades a llarg termini (fins a 24 setmanes) en aquests pacients provenen de la segona part de l'estudi KONNECTION: estudi obert de 16 setmanes de durada.

L'estudi DISCOVER va avaluar l'eficàcia i seguretat d'ivacaftor en pacients homozigots amb mutació F508del. Aquest estudi no va observar diferències entre els pacients tractats amb ivacaftor i els del grup placebo. Arran d'aquests resultats, ivacaftor no està indicat en aquests pacients.

A la **taula 1** es descriuen les característiques dels estudis pivots STRIVE, ENVISION i KONNECTION.

Les característiques basals dels pacients inclosos als tres estudis pivots van ser en general comparables entre grups (vegeu la **taula 2**). La gran majoria dels pacients inclosos tenien la mutació F508del-CFTR en el segon al·lel (exceptuant l'estudi KONNECTION amb un 61,5%) i insuficiència pancreàtica. En l'estudi STRIVE, més pacients en el grup placebo van rebre medicació específica per al tractament de la funció pulmonar en comparació d'ivacaftor. Concretament, hi havia més pacients al grup placebo tractats amb dornasa alfa, salbutamol, tobramicina i salmeterol amb propionat de fluticasona. Els altres dos estudis no van observar diferències entre grups en la medicació concomitant excepte en el tractament amb dornasa alfa i salmeterol amb propionat de fluticasona a l'estudi ENVISION i el tractament amb levofloxacina a l'estudi KONNECTION, amb més pacients al grup placebo comparat amb ivacaftor.

Taula 2: Característiques basals dels estudis pivots

Variable	STRIVE		ENVISION		KONNECTION	
	Placebo (N=78)	Ivacaftor (N=83)	Placebo (N=26)	Ivacaftor (N=26)	Seqüència 1* (N=20)	Seqüència 2** (N=19)
Homes; n (%)	38 (48,7)	39 (47,0)	16 (61,5)	9 (34,6)	13 (65)	9 (47,4)

Caucàsics; n (%)	77 (98,7)	81 (97,6)	23 (88,5)	22 (84,6)	15 (75,0)	14 (73,7)
Edat; mitjana (rang)	24,7 (12-53)	26,2 (12-53)	8,9 (6-12)	8,9 (6-12)	23,8 (6-57)	21,7 (6-47)
Europa; n (%)	19 (24,4)	23 (27,7)	5 (19,2)	6 (23,1)	9 (45%)	8 (42,1%)
% FEV1 predit; mitjana (DE)	63,67 (16,83)	63,46 (16,14)	83,74 (20,36)	84,72 (15,8)	77,74 (21,58)	79,05 (20,90)
Pes (kg); mitjana (DE)	61,21 (19,92)	61,70 (14,25)	30,04 (7,16)	31,81 (9,95)	59,8 (18,66)	55,01 (25,76)
Clorur en suor (mmol/L); mitjana (DE)	100,13 (10,62)	100,35 (9,99)		104,79 (8,87)	94,58 (22,74)	100,66 (12,76)

*Seqüència 1: ivacaftor en el període de tractament 1, *wash-out* i placebo en el període de tractament 2.

**Seqüència 2: placebo en el període de tractament 1, *wash-out* i ivacaftor en el període de tractament 2.

Taula 1: Característiques dels assaigs clínics pivots STRIVE, ENVISION i KONNECTION

	Estudi STRIVE ¹²	Estudi ENVISION ¹³	Estudi KONNECTION ¹⁵
Disseny	Fase III, aleatoritzat (1:1) [#] , doble cec i multicèntric controlat amb placebo		Fase III, de dues parts. La primera part és un estudi encreuat, aleatoritzat (1:1) [#] , doble cec i controlat amb placebo. La segona és una fase d'extensió oberta
Intervenció	Ivacaftor 150 mg cada 12 h (n=83)	Ivacaftor 150 mg cada 12 h (n=26)	Ivacaftor a placebo (n=20)
Control	Placebo (n=78)	Placebo (n=26)	Placebo a Ivacaftor (n=19)
Durada	48 setmanes	48 setmanes	24 setmanes (1a fase: 8 setmanes, 2a fase: 16 setmanes)
Criteria d'inclusió	Pacients ≥12 anys amb diagnòstic* de fibrosi quística: <ul style="list-style-type: none"> • FEV1: 40-90% del valor predit segons edat, sexe i altura. • Amb mutació G551D-CFTR en almenys 1 al·lel 	Pacients 6-<12 anys amb diagnòstic* de fibrosi quística: <ul style="list-style-type: none"> • FEV1: 40-105% del valor predit segons edat, sexe i altura • ≥15 kg de pes a l'screening Amb mutació G551D-CFTR en almenys 1 al·lel 	Pacients ≥6 anys amb diagnòstic* de fibrosi quística: <ul style="list-style-type: none"> • FEV1: ≥40% del valor predit segons edat, sexe i altura • Amb mutació CFTR en almenys 1 al·lel: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R
Criteria d'exclusió principals	Trasplantament previ Alteració prèvia de QT Ús d'inhibidors/inductors CYP3A4 Ús de sèrum hipertònic inhalat Colonització amb microorganismes associats amb ràpid declivi Funció renal i hepàtica anormal	Trasplantament previ Alteració prèvia de QT Ús d'inhibidors/inductors CYP3A4 Ús de sèrum hipertònic inhalat Colonització amb microorganismes associats amb ràpid declivi Funció renal i hepàtica anormal	Trasplantament previ Alteració prèvia de QT Ús d'inhibidors/inductors CYP3A4 Ús de sèrum hipertònic inhalat Colonització amb microorganismes associats amb ràpid declivi Funció renal i hepàtica anormal
Variable principal	Canvi en la funció pulmonar respecte al valor basal setmana 24 com a percentatge de FEV1	Canvi en la funció pulmonar respecte al valor basal setmana 24 com a percentatge de FEV1	Canvi en la funció pulmonar respecte al valor basal setmana 8 com a percentatge de FEV1
Variables secundàries	Canvi de funció pulmonar a la setmana 48 Temps transcorregut fins a la primera exacerbació pulmonar entre la setmana 24 i 48 Síntomes respiratoris segons qüestionari CFQ-R entre la setmana 24 i la 48 Canvi de pes en la setmana 24 i 48 Canvi en la concentració de clorurs en la suor en setmana 24 i 48	Canvi de funció pulmonar a la setmana 48 Síntomes respiratoris segons qüestionari CFQ-R entre la setmana 24 i 48 Canvi de pes en la setmana 24 i 48 Canvi en la concentració de clorurs en la suor en setmana 24 i 48	Canvi del índex de massa corporal en la setmana 8 Canvi en la concentració de clorurs en la suor en setmana 8 Síntomes respiratoris segons qüestionari CFQ-R entre la setmana 8 Seguretat
Tipus d'anàlisi	Anàlisi per intenció de tractar (ITT)	Anàlisi per intenció de tractar (ITT)	Anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Tots els estudis van estratificar l'aleatorització en funció del FEV1(%) basal (STRIVE <70% i >70%; ENVISION i KONNECTION <70%; 70-90%; >90%). Als estudis STRIVE i KONNECTION també van estratificar per edat (STRIVE: <18 vs. ≥18 anys; KONNECTION: 6-11 anys, 12-17 anys i ≥18 anys).

*Diagnòstic definit com: a) Concentració de clorurs a la suor de ≥60 mmol/L o 2 mutacions que causen FQ i b) malaltia crònica sinopulmonar o anormalitat gastrointestinal/nutricional.

Resultats d'eficàcia

La variable principal dels estudis pivots va ser el canvi en el valor predit FEV1 a la setmana 24 (STRIVE i ENVISION) i a la setmana 8 de tractament (KONNECTION) respecte als valors basals. A la **taula 3** es descriuen els principals resultats observats als tres estudis pivots.

Pacients amb mutació G551D

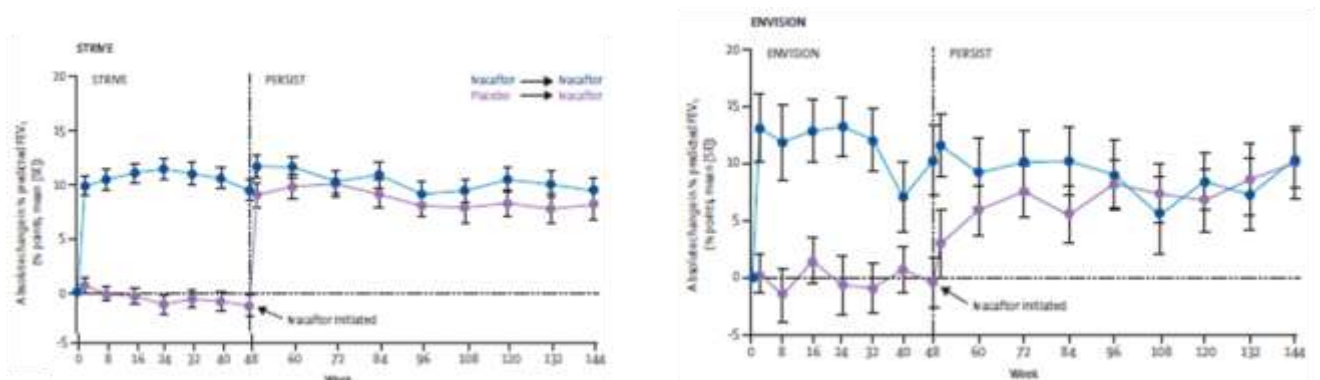
Ivacaftor ha demostrat una millora clínicament rellevant de la funció pulmonar en pacients amb mutació G551D en els estudis STRIVE i ENVISION a la setmana 24 i 48. En totes les anàlisis de subgrups elaborats en funció de FEV1(%) basal, l'edat i el sexe van ser coincidents amb l'anàlisi principal. A l'estudi ENVISION es va observar que l'efecte dels nens amb FEV1 >90% era menor comparat amb els pacients amb FEV1% 70-89%.

També es van observar diferències favorables a ivacaftor en altres variables secundàries com la concentració de clorurs en la suor i el pes. En els pacients ≥ 12 anys amb FQ i mutació G511D es va observar una millora en els símptomes respiratoris segons el qüestionari de qualitat de vida en pacients amb FQ (CFQ-R). Per altra banda, en els pacients més joves, a l'estudi ENVISION no es van observar diferències estadísticament significatives segons la versió pediàtrica del qüestionari CFQ-R, però sí en la versió del qüestionari per a pares/cuidadors (vegeu la taula 5).

A l'estudi STRIVE, pacients majors de 12 anys, es va observar un major nombre de pacients amb absència d'exacerbacions a la setmana 48 comparat amb placebo. No obstant això, no es van trobar diferències significatives entre grups en el nombre d'exacerbacions que van requerir hospitalització ni tractament antibiòtic intravenós, considerades les de major rellevància clínica. A l'estudi ENVISION es van observar poques exacerbacions tant en el grup tractat amb ivacaftor com en el grup placebo (quatre i tres casos, respectivament).

Tanmateix, tal com s'observa a la figura 1, els resultats de l'estudi PERSIST confirmen un manteniment de l'eficàcia (FEV1%) fins a la setmana 144.

Figura 1: Canvi absolut de la FEV1 (% predit) respecte als valors basals provinents dels estudis STRIVE i ENVISION



Altres variables secundàries, com l'augment de pes, la reducció d'exacerbacions i la millora en els símptomes respiratoris segons el qüestionari CFQ-R, es van mantenir durant les 144 setmanes de tractament a l'estudi PERSIST.

Mutacions G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R

A l'estudi KONNECTION, ivacaftor va mostrar una millora estadísticament significativa i clínicament rellevant de la funció pulmonar a la setmana 8 comparat amb els valors basals (vegeu la taula 5) en pacients amb mutacions no-G551D.

També es van observar millores estadísticament significatives favorables a ivacaftor en les variables secundàries avaluades: canvi de la concentració de clorurs en la suor a la setmana 8 respecte als valors basals, canvi de l'índex de massa corporal (IMC) i canvi dels símptomes respiratoris segons el CFQ-R (vegeu la taula 3).

Taula 3: Resultats principals dels estudis STRIVE, ENVISION i KONNECTION

ESTUDIS PIVOTS	Estudi STRIVE	Estudi ENVISION	Estudi KONNECTION* (part 1)
Diferència entre grups del canvi en la FEV1 (%) a la setmana 24 (8*) respecte al valor basal	10,58 (IC95%=8,56-12,59); P=<0,0001	12,45 (IC95%=6,56-18,34); P=<0,0001	10,7 (IC95%=7,3-14,1); P=<0,0001
Diferència entre grups del canvi en la FEV1 (%) a la setmana 48 respecte al valor basal	10,49 (IC95%=8,49-12,49); P=<0,0001	9,99 (IC95%=4,52-15,46); P=0,0006	-
Diferència entre grups del canvi de CFQ-R score# a la setmana 24 (8*)	8,08 (IC95%=4,73-11,42); P=<0,0001	6,06 (IC95%=-1,41-13,53); P=0,1092	9,6 (IC95%=4,5-14,7); P=0,0004
Diferència entre grups del canvi absolut de clorur en suor (mmol/L) a la setmana 24 (8*)	-47,93 (IC95%=-51,34-44,52); P=<0,0001	-54,32 (IC95%=-61,83-46,82); P=<0,0001	-49,2 (IC95%=-57,0-(-41,4)); P=<0,0001
Diferència entre grups del % lliure d'exacerbació pulmonar a la setmana 48 (%)	0,45 (IC95%=0,282-0,733); P=0,0012	-	-
Diferència entre grups de la variació del pes (kg) a la setmana 48 (8*)	2,71 (IC95%=1,33-4,09); P=0,0001	1,90 (IC95%=0,86-2,94); P=0,0004	1,6 kg (IC95%=0,71-(2,62)); P=0,0007

Cal destacar que es van observar diferències en la magnitud de l'efecte d'ivacaftor en les diferents mutacions avaluades (vegeu la taula 4). A causa del poc nombre de pacients per mutació, no es poden extreure conclusions definitives respecte a una major o menor eficàcia d'ivacaftor en cada mutació. No obstant això, es va observar que els pacients amb la mutació G970R tractats amb ivacaftor van tenir un menor descens en els valors de FEV1, clorur en la suor i dels símptomes respiratoris en comparació dels subjectes amb altres mutacions CFTR. També es va observar un menor augment de l'IMC en aquests pacients. A partir d'aquests resultats, ivacaftor no està indicat en pacients amb aquesta mutació.

Taula 4: Resultats de l'estudi KONNECTION per tipus de mutació tractats amb ivacaftor

Mutació (n pacients)	Canvi absolut en el % predit VEF1 a la setmana 8; mitjana (mín.-màx.) N=37	Canvi absolut de clorur en la suor a la setmana 8; mitjana (mín.-màx.) N=36	Canvi absolut d'IMC a la setmana 8; mitjana (mín.-màx.) N=37	Canvi absolut de CFQ-R a la setmana 8; mitjana (mín.-màx.) N=37
G1244E (5)	8,36 (-0,93; 18,37)	-55 (-75; -34)	0,63 (0,34; 1,32)	3,3 (-27,8; 22,2)
G1349D (2)	19,67 (2,97; 36,37)	-80 (-82; -79)	1,15 (1,07; 1,22)	16,7 (-11,1; 44,4)
G178R (5)	8,37 (-0,77; 17,56)	-53 (-65; -35)	0,85 (0,33; 1,46)	20 (5,6; 50,0)
G551S (2)	3,12*	-68*	0,16*	16,7*
G970R (4)	2,55 (-1,30; 4,52)	-6 (-16; -2)	0,48 (-0,38; 1,75)	1,4 (-16,7; 16,7)
S1251N (8)	8,70 (-19,57; 21,38)	-54 (-84; -7)	0,73 (0,008; 1,83)	23,3 (5,6; 50,0)
S1255P (2)	3,14 (-1,42; 7,70))	-78 (-82 ; -74)	1,62 (1,39; 1,84)	8,3 (5,6; 11,1)
S549N (6)	11,31 (-2,40; 19,78)	-74 (-93; -53)	0,79 (0,00; 1,91)	8,8 (-8,3; 27,8)

S549R (4)	5,18 (-3,07; 12,74)	-61 (-71; -54)**	0,53 (0,33; 0,80)	6,9 (0,0; 11,1)
Total	8,13 (-19,57; 36,37)	-55,82 (-92,5; -2,0)	0,75 (-0,38; 1,91)	12,31 (-27,8; 50)

*Només un pacient amb aquesta mutació va finalitzar l'estudi fins a les 8 setmanes. **n=3

Els 36 pacients que van finalitzar la primera part de l'estudi KONNECTION van entrar a la segona part de l'estudi: fase oberta de 16 setmanes de duració. El canvi en la FEV1 (%) a la setmana 24 respecte al valor basal en pacients tractats amb ivacaftor va ser de 13,5 punts percentuals (rang -6,9; 36,5). La mitjana del canvi absolut de l'IMC a la setmana 24 va ser de 1,3 kg/m² (rang 0,16;2,9); del canvi absolut de clorur en suor va ser de -59,2 mmol/L (rang -93,5; 40,5) i del canvi de CFQ-R score a la setmana 24 va ser d'11,4 (-16,7; 33,3). Aquests resultats confirmen el manteniment de l'eficàcia del fàrmac fins a les 24 setmanes.

Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats de l'estudi pivot

Validesa interna i validesa externa

Els estudis pivots STRIVE i ENVISION es consideren de bona qualitat i estan ben dissenyats, i l'ús de placebo com a comparador està justificat per l'absència de tractament equivalent.

L'estudi KONNECTION es considera de menys qualitat metodològica, atès que només s'hi van incloure 39 pacients i que és un estudi de disseny encreuat a més curt termini (8 setmanes). No obstant això, s'ha de tenir en compte la baixa prevalença d'aquestes mutacions. Segons l'informe de l'EMA, tant el nombre de pacients inclosos com la durada de l'estudi es consideren adequats, atesa la raresa de la malaltia i els resultats observats als estudis pivots previs en pacients amb mutació G551D.

La variable principal utilitzada a tots tres estudis es considera adequada, ja que tot i ser una variable subrogada s'ha corelacionat amb supervivència i és el principal predictor de mortalitat. Cal destacar que els valors de l'espirometria poden veure's afectats per diferents factors, com per exemple l'ús de broncodilatadors abans de la prova. Segons l'informe de l'EMA, els resultats dels estudis no es van veure afectats per aquest aspecte.

L'efecte d'ivacaftor sobre la concentració de clorurs resulta indicatiu de la seva activitat potenciadora sobre la proteïna CFTR; no s'ha trobat, però, cap relació entre aquesta variable i l'augment de FEV1, i per tant no es pot utilitzar com a variable de resposta al tractament.

En cap dels estudis es van determinar variables farmacodinàmiques que reflecteixin la funció pancreàtica exocrina, ja que es va mesurar la funció pancreàtica de manera indirecta amb la mesura del canvi absolut en el pes corporal.

La subpoblació estudiada té característiques similars a les que trobem en la pràctica clínica a Catalunya, però s'exclouen pacients tractats amb sèrum hipertònic nebulitzat, pràctica habitual en el nostre entorn.

Ivacaftor no ha estat avaluat en pacients menors de 6 anys ni tampoc en pacients amb FQ greu (FEV1 <40%). No obstant això, hi ha diverses sèries de casos publicades provinents de programes d'ús compassiu d'ivacaftor en pacients amb FQ severa on s'ha observat una

millora de la funció pulmonar. Els dos estudis que inclouen un major nombre de pacients es van portar a terme al Regne Unit i als Estats Units. Les dades provinents de 21 pacients que van rebre ivacaftor com a ús compassiu al Regne Unit durant una mitjana de 237 dies van observar una millora del FEV1 predit del 26,5% al 30,7% ($p=0,01$)¹⁶. Als EEUU, 44 pacients amb FQ greu tractats amb ivacaftor van observar una millora de 5,5 punts percentuals en el FEV1 als 6 mesos de tractament.

Tanmateix, es desconeix l'eficàcia en pacients colonitzats per bacteris tals com *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, els quals estan fortament implicats en el declivi de la funció pulmonar.

Actualment hi ha tres estudis en curs per tal d'avaluar l'eficàcia d'ivacaftor en pacients amb FQ entre 2 i 5 anys, pacients amb mutació R117H-CFTR i pacients amb funció CFTR residual.¹⁷

Rellevància clínica dels resultats de l'estudi pivot

A causa de l'existència de variabilitat intraindividual en la mesura del %FEV1, es considera important establir la diferència mínima clínicament important per tal de valorar si l'efecte sobre el FEV1 és degut al fàrmac o a errors de mesura o a la mateixa variabilitat individual. En un estudi recentment publicat del registre danès de pacients amb FQ es va observar una variabilitat intraindividual a curt termini de 6,3%. Tanmateix, l'estudi va concloure que una clara progressió de la malaltia s'observaria amb un canvi mitjà en FEV1% de >13%, mentre que un canvi menor podria considerar-se variabilitat intraindividual.¹⁸ Aquestes dades estan en la mateixa línia que altres estudis que van trobar una diferència intraindividual durant 9 dies del 4,5%.¹⁹

Fins ara no s'ha establert la diferència mínima clínicament rellevant del FEV1 respecte als valors basals en pacients amb FQ. Segons Mathew B et al., les variacions del FEV1 en el temps observats en pacients amb FQ són similars a les observades en altres malalties respiratòries, com en la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Així, conclou que els canvis en el FEV1 en pacients amb FQ es podrien interpretar amb els mateixos criteris que per a la malaltia obstructiva crònica. En aquests últims es consideren clínicament rellevant canvis en el FEV1 respecte als valors basals d'entre un 5 i un 10%.²⁰

Segons l'informe de l'EMA, el canvi mitjà del FEV1 observat als estudis és clínicament rellevant en una població en què s'observa un declivi anual del %FEV1 entre 1-3 punts percentuals.²¹

L'EPAR²² també comenta que existeix evidència que suggereix que el declivi de la FEV1 anual varia en funció de la mutació en el segon al·lel de fenotip greu o moderat. Tanmateix, es conclou que amb les dades provinents dels estudis pivots no es pot confirmar que l'efecte d'ivacaftor en pacients amb mutació G551D sigui independent de la mutació en el segon al·lel. Cal destacar que en els pacients amb mutació non-G551D es va observar una gran variabilitat en la magnitud de l'efecte d'ivacaftor en les variables avaluades. A causa del nombre limitat de pacients per mutació, no es poden treure conclusions, tot i que sembla que l'eficàcia d'ivacaftor no és independent del tipus de mutació.²³

Tot i que ivacaftor ha demostrat una millora en la funció pulmonar dels pacients amb FQ, encara hi ha incerteses quant a l'eficàcia del fàrmac en la funció pancreàtica.

Dades de suport

Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Les GPC de la Societat Europea de FQ i les guies americanes publicades el 2013 i el 2014 recomanen el tractament amb ivacaftor en pacients amb FQ amb mutació G511D de 6 o més anys. No obstant això, en fer aquestes recomanacions no es van tenir en compte els resultats de l'estudi KONNECTION, perquè no estaven disponibles.^{24,31}

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

S'han identificat quatre informes d'avaluació elaborats per l'NHS (Regne Unit), l'SMC (Escòcia), el PBAC (Austràlia) i el CADTH/CDR (Canadà). A la taula 6 es descriuen les principals conclusions i recomanacions d'aquests informes. Ivacaftor no és cost-efectiu i reclamen una reducció del preu per tal d'incloure'l a la cartera de serveis (vegeu la taula 7).

Taula 7: Avaluacions prèvies d'ivacaftor per altres institucions

Agència (país)		Finançament		
	SÍ/NO	Població / criteris d'inici tractament	Criteris de seguiment	Criteris de suspensió
HAS (França) ²⁵	Sí Ús excepcional 65% reemborsament	Tractament de la FQ en pacients ≥6 anys que tenen una de les següents mutacions al gen CFTR (classe III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R	Recollida dels valors següents abans d'iniciar el tractament (amb recollida retrospectiva si cal) i després durant el tractament: - El valor de l'espirometria el FEV1 abans d'iniciar tractament i cada 24 setmanes de tractament - El nombre d'exacerbacions pulmonars abans de rebre tractament i durant el tractament - El nombre d'exacerbacions pulmonars que necessiten tractament amb antibiòtics (amb una col·lecció retrospectiva d'aquest nombre abans d'aplicar Kalydeco) - El nombre de sobreinfeccions pulmonars (amb una col·lecció retrospectiva d'aquest nombre abans d'aplicar Kalydeco) - El nombre d'efectes adversos relacionats amb el tractament que inclou efectes en el fetge	CAP
IQWiG ²⁶ (Alemanya)	Si	-	-	-
NHS ²⁷ (UK)	Si	Tractament de la FQ en pacients ≥6 anys que tenen una de les següents mutacions al gen CFTR (classe III): G551D en el marc del Patient Access Scheme amb reducció de preu	Concentració de clorurs a la suor 6 mesos abans d'iniciar tractament	Es considera resposta al tractament si: 1. Concentració de clorurs a la suor <60 mmol/L o 2. La concentració de clorurs en suor disminueix ≥30% En els casos on la concentració de clorurs basals són <60 mmol/L es considera resposta: 1. concentració de clorurs en suor disminueix ≥30% o 2. es demostra una millora absoluta sostinguda del FEV1 ≥5%. Els valors del FEV1 basals es compararan al mes i als 3 mesos de tractament
Welsch Health Specialised Services Committee (Wales)		Tractament de la FQ en pacients ≥6 anys que tenen una de les següents mutacions al gen CFTR (classe III): G551D en el marc del Patient Access Scheme S'exclou nens menors de 6 anys, pacients amb insuficiència renal greu i insuficiència hepàtica greu	FEV1; clorurs en la suor, CFQ-R, funció hepàtica	Es considera resposta al tractament si als 6 mesos compleix un dels següents: • Concentració de clorurs a la suor <60 mmol/L • Concentració de clorurs en suor

disminueix $\geq 30\%$

- Es demostra una millora absoluta sostinguda del FEV1 $\geq 5\%$
- Un augment de ≥ 4.0 CFQ-R

SMC (Escòcia) No es considera cost-efectiu
CADTH/CDR Sí, sempre que hi hagi una reducció considerable en el preu i s'estableixin criteris de retirada en pacients no respondors
^{28,29}(Canada)

PBAC ³⁰(Austràlia) Risc compartit per resposta

Tractament de la FQ en pacients ≥ 6 anys que tenen la mutació G551D al gen CFTR (classe III) amb:

1. Concentració de clorurs a la suor ≥ 60 mmol/L o 2 mutacions que causen FQ
2. Presència de malaltia crònica sinopulmonar o anormalitat gastrointestinal/nutricional
3. FEV1 $\geq 40\%$ del predit (sense exacerbació aguda per infecció durant l'avaluació)

Variables de seguiment:

- Concentració de clorurs a la suor
- Mesura FEV1 estable (% del predit)
- Inhibidors i Inductors del CYP3A
- Qüestionari FQ: valors del CFQ-R

PBAC recomana que els criteris d'exclusió siguin els mateixos que als estudis pivots

PBAC també recomana excloure el pacients amb tractament amb inductors CYP3A

Avaluació de la resposta cada 3-6 mesos:

Als 3 mesos de tractament:

- Millora % FEV1 predita en $\geq 5\%$
- En nens de 6-11 anys en què s'observa una millora de la % FEV1 predit però no arriba al 5% es pot avaluar la resposta al tractament si demostren un augment de pes $\geq 1,5$ kg als 3 mesos de tractament

Als 6 mesos de tractament:

- Millora % FEV1 predita en $\geq 10\%$
- En nens de 6-11 anys en què s'observa una millora de la % FEV1 entre 5% i 10% es pot avaluar la resposta al tractament si demostren un augment de pes ≥ 3 kg als 6 mesos de tractament

En aquells pacients en què no es pot demostrar una millora a causa d'una exacerbació aguda per infecció, el pacient pot ser reavaluat 1 més després

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

Resultats de seguretat dels estudis pivots

Ivacaftor va ser ben tolerat. El perfil de seguretat observat va ser similar en els estudis STRIVE, ENVISION, PERSIST i KONNECTION. La incidència d'efectes adversos va ser similar entre grups en tots els estudis. Els abandonaments a causa d'efectes adversos van ser poc freqüents i inferiors en el grup tractat amb ivacaftor. L'efecte advers greu més freqüent van ser les exacerbacions pulmonars (vegeu la taula 8). No hi va haver cap mort en els estudis pivots.

Els efectes adversos més freqüents en pacients tractats amb ivacaftor van ser: dolor abdominal, diarrea, mareig, exantema, símptomes de vies respiratòries altes, cefalea i presència de bacteris en l'esput. També s'han relacionat casos d'augment de transaminases i hipoglicèmia que podrien estar relacionats amb el fàrmac. La majoria dels esdeveniments van ser d'intensitat lleu-moderada.

Taula 8: Efectes adversos als estudis pivots STRIVE, ENVISION i KONNECTION

	STRIVE		ENVISION		KONNECTION (part 1)	
	Placebo (N=78)	Ivacaftor (N=83)	Placebo (N=26)	Ivacaftor (N=26)	Placebo (N=37)	Ivacaftor (N=38)
Efectes adversos	78 (100%)	82 (99%)	25 (96,2%)	26 (100%)	31 (83,3%)	28 (73,7%)
Efectes adversos greus	33 (42%)	20 (24%)	6 (23,1%)	5 (19,2%)	7 (18,9%)	4 (10,5%)
Exacerbacions pulmonars (EAG)	26 (33%)	11 (13%)	3 (%)	2 (7,7%)	6 (23%)	2 (5,2%)
EA interrupció temporal del tractament	5 (6%)	11 (13%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)	1 (2,7%)	0
EA suspensió del tractament	4 (5%)	1 (1%)	1 (3,8%)	0	0	0
Morts	0	0	0	0	0	0

Ivacaftor sembla ben tolerat també a llarg termini. A l'estudi obert PERSIST, el 90% dels pacients que van començar l'estudi provinents de l'estudi STRIVE i ENVISION van completar les 96 setmanes de tractament. Tres pacients van suspendre el tractament a causa d'efectes adversos. Dos pacients van morir durant l'estudi. La majoria dels efectes adversos van ser d'intensitat moderada-lleu. Aproximadament un 21% dels pacients varen tenir efectes adversos greus. Els més freqüents van ser exacerbació pulmonar i hemoptisi en els pacients provinents de l'estudi STRIVE i exacerbació pulmonar, reducció de la funció pulmonar i dolor abdominal en els pacients provinents de l'estudi ENVISION.

Durant la fase oberta de l'estudi KONNECTION es van observar efectes adversos en un 83,3% dels pacients. Els EA més freqüents varen ser trastorns respiratoris, infeccions i trastorns gastrointestinals. Tres pacients varen reportar sis efectes adversos greus, el més freqüent (n=2) varen ser les exacerbacions pulmonars.

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Poblacions especials

- Pacients d'edat avançada: no s'ha avaluat la seguretat i eficàcia en pacients de 65 anys o més.
- Insuficiència renal: no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. Es recomana precaució en insuficiència renal greu (aclariment de creatinina ≤ 30 ml / min) o malaltia renal terminal.
- Insuficiència hepàtica: no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh Classe A). Es recomana 150 mg un cop al dia en insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh classe B). No hi ha experiència de l'ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu. Per tant, no es recomana utilitzar ivacaftor en aquests pacients a menys que els beneficis superin els riscos. En aquest cas, la dosi inicial ha de ser de 150 mg cada 2 dies i s'ha de modificar d'acord amb la resposta clínica i la tolerabilitat.
- Població pediàtrica: no s'ha establert la seguretat i eficàcia en nens menors de 6 anys.
- No es recomana utilitzar en pacients trasplantats.
- Embaràs: no hi ha dades. És preferible evitar-ne l'ús.
- Lactància: es desconeix si s'excreta a través de la llet materna, es recomana evitar.

Interaccions

Ivacaftor és un substrat del citocrom P-450, isoenzims CYP3A4 i CYP3A5. És un inhibidor feble de CYP3A i P-gp i un possible inhibidor de CYP2C9.

Quan es coadministra amb inhibidors potents de CYP3A com ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telitromicina i claritromicina s'ha d'administrar a una dosi de **150 mg dues vegades a la setmana**.

Quan es coadministra amb **inhibidors moderats de CYP3A** com fluconazole i eritromicina s'ha d'administrar a una única **dosi diària de 150 mg**.

L'ús concomitant d'inductors dèbils a moderats de CYP3A (dexametasona, prednisona) pot reduir l'eficàcia d'ivacaftor. No es recomana la coadministració d'ivacaftor amb inductors potents CYP3A.

Ivacaftor pot interaccionar també amb benzodiazepines i digoxina.

ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

S'ha identificat un estudi de cost-efectivitat d'ivacaftor en pacients amb la mutació G511D elaborat per l'NHS a Anglaterra.⁵ A l'estudi s'observa un ICER entre £335.000 (escenari optimista) i £1.274.000 (escenari conservador) per AVAC guanyat.

Tenint en compte que la FQ és una malaltia rara, no hi ha un llindar establert per tal de considerar o no el fàrmac cost-efectiu. Tot i així, cal destacar que segons els informes d'avaluació de l'NHS (Regne Unit), l'SMC (Escòcia), el PBAC (Austràlia) i el CADTH/CDR (Canadà), ivacaftor no és cost-efectiu, i reclamen una reducció del preu per tal d'incloure'l a la cartera de serveis.

Cost del tractament a Catalunya

A Catalunya hi ha uns 500 pacients amb FQ amb una incidència de 1:6882 naixements vius. Actualment, segons els experts clínics en FQ consultats, hi ha quatre pacients amb les mutacions de classe III: dos pacients amb la mutació S549R i dos pacients amb la mutació G551D. D'aquests quatre pacients, actualment serien tributaris a tractament tres, ja que un pacient no té manifestacions clíniques de la malaltia.

El cost diari del tractament amb ivacaftor és de 641,84 €/pacient, amb un cost anual de 234.271 € per pacient. Tenint en compte que actualment hi ha uns tres-quatre pacients tributaris a tractament, s'estima un impacte pressupostari anual total de 702.814,8-937.084 €.

CONCLUSIONS

Ivacaftor és el primer fàrmac específic per al tractament de la FQ.

Ha estat avaluat en tres assaigs clínics de fase III comparats amb placebo en pacients clínicament estables amb FQ amb diferents mutacions. Els estudis STRIVE i ENVISION van avaluar l'eficàcia i seguretat en pacients amb FQ amb mutació G551D. L'estudi KONNECTION va avaluar pacients amb FQ amb mutació no-G551D (concretament, G970R, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R).

Ivacaftor ha demostrat principalment una millora de la funció pulmonar clínicament rellevant en pacients amb mutació G551D i amb mutació no-G551D (excepte als pacients amb la mutació G970R).

El fàrmac no ha estat avaluat en pacients amb FQ greu (exceptuant l'estudi obert amb 21 pacients comentat anteriorment) ni en pacients colonitzats per bacteris tals com *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* (fortament implicades en el declivi de la funció pulmonar). Tanmateix, hi ha incerteses quant a l'efecte del fàrmac en la funció pancreàtica d'aquests pacients. Per altra banda, sembla que l'eficàcia d'ivacaftor en pacients amb mutació G551D no és independent de la mutació al segon al·lel, i també hi ha variabilitat en funció de la mutació no-G551D.

A l'estudi observacional GOAL, 151 pacients amb mutació G551D ≥ 6 anys van ser tractats amb ivacaftor durant 6 mesos. A l'estudi es va observar un increment de 6,7% del FEV1 i de 2,5 kg de pes respecte als valors basals. També es va observar una reducció d'hospitalitzacions i d'infeccions amb *P. aeruginosa*.³² Cal destacar que tot i que la millora de la funció pulmonar observada a l'estudi GOAL dona robustesa a l'eficàcia d'ivacaftor en condicions de pràctica clínica diària (fora d'un assaig clínic), l'efecte observat va ser menor que als resultats dels estudis pivots. Segons els autors, les diferències observades entre els estudis fase 3 i l'estudi GOAL poden ser degudes a la diferència del FEV1 basal dels pacients inclosos, sobretot en el subgrup de pacients de 6-11 anys, els quals tenien un major % del FEV1 a nivell basal i van observar un menor efecte d'ivacaftor.

Ivacaftor va ser ben tolerat i els efectes adversos van ser similars entre el grup tractat i el grup placebo.

Actualment, a Catalunya hi ha uns 3-4 pacients tributaris a tractament, i s'estima un impacte pressupostari anual total d'entre 702.814,8 i 937.084 €.

Tenint en compte aquestes consideracions, el CAMUH recomana que l'accés a ivacaftor en l'àmbit del CatSalut sigui d'ús individual i que sigui avaluat cas per cas per un comitè d'experts clínics. Caldrà que el grup d'experts estableixi els criteris d'ús del fàrmac incloent-hi els objectius clínics a assolir per tal de valorar la continuació o la retirada del fàrmac. Tanmateix, es recomana elaborar un registre acurat de pacients monitorant periòdicament les variables d'interès i reavaluar periòdicament la resposta al tractament i la idoneïtat de la seva continuació.

Es considera que l'àmbit de prescripció d'ivacaftor hauria d'estar restringit a centres hospitalaris de referència en el tractament de fibrosi quística.

BIBLIOGRAFIA

1. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007; 335(7632):1255-9.
2. ¿Qué es la Fibrosis Quística? [página a Internet]. València: Federación Española de Fibrosis Quística [consultat novembre 2010]. Disponible a: <http://www.fibrosisquistica.org/index.php?pagina=fibrosi>.
3. Héctor Escobar Castro, Amaia Sojo Aguirre, David Gil Ortega, José María Nadal Ortega. Fibrosis quística. [monografía a Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2015 [citado febrer 2015]. Disponible a: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10-FQ.pdf. 2015.
4. La Federación Española de Fibrosis Quística colabora en el I Día Mundial [página a Internet]. Barcelona: Associació Catalana de Fibrosi Quística; 2009 [consultat novembre 2010]. Disponible a: <http://www.fibrosisquistica.org/catalana/index.php?pagina=cronicas&cronicas=3>.
5. Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014; 18(18):1-106.
6. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J*. 2007; 29(3):522-6.
7. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13 Suppl 1:S23-S42.
8. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(6):481-2.
9. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev*. 2010; 19(116):127-33.
10. Heijermann H. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009; 8:295-315.
11. Kalydeco (Ivacaftor). Fitxa tècnica. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía a Internet]. Rickmansworth (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [citado febrer 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf.
12. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1663-72.
13. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(11):1219-25.
14. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR

- mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med.* 2014; 2(11):902-10.
15. Boeck K, Munck A, Walker S, Hiatt P, Chan J. The effect of ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with cystic fibrosis and a non-G551D-CFTR gating mutation, the KONNECTION study. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(suppl 2):S1.
 16. Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S, Simmonds NJ, Bell NJ, et al. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest.* 2014; 146(1):152-8.
 17. Kotha K, Clancy JP. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis patients with the G551D mutation: a review of the evidence. *Ther Adv Respir Dis.* 2013; 7(5):288-96.
 18. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, et al. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax.* 2012; 67(10):860-6.
 19. Stanbrook MB, Corey M, Tullis DE. The repeatability of forced expiratory volume measurements in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2004; 125(1):150-5.
 20. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(3):250-5.
 21. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010; 9(4):250-6.
 22. Kalydeco (Ivacaftor). Assessment report. European Public Assessment Report (EPAR) [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [citad febrer 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002494/WC500130766.pdf.
 23. Kalydeco (Ivacaftor). International non-proprietary name: IVACAFTOR. European Public Assessment Report (EPAR) [monografia a Internet]. Londres: European Medicines Agency (EMA); 2014 [citad febrer 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500172933.pdf.
 24. Clancy JP, Johnson SG, Yee SW, McDonagh EM, Caudle KE, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of CFTR genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 95(6):592-7.
 25. Ivacaftor. Kalydeco 150mg film-coated tablets. The legally binding text is the original French version [monografia a Internet]. Saint-Denis La Plaine Cedex (France): Haute Autorité de Santé; 2012 [citad febrer 2015]. Disponible a: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/kalydeco_ct_12474.pdf. 2015.
 26. Ivacaftor - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V [monografia a Internet]. Germany: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2012 [citad febrer 2015]. Disponible a: www.iqwig.de/download/G14-09_Ivacaftor-neues-Anwendungsgebiet_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf. 2015.

27. Clinical commissioning policy: Ivacaftor for cystic fibrosis (G551D gene) [monografia a Internet]. London: NHS Commissioning Board; 2013 [citat febrer 2015]. Disponible a: www.england.nhs.uk/. 2015.
28. Ivacaftor. CDEC Final recommendation. Cystic fibrosis with G551D Mutation [monografia a Internet]. Ottawa (Canadà): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 [citat febrer 2015]. Disponible a: www.cadth.ca/en/products/cdr/recommendations. 2015.
29. Ivacaftor. CDEC Final recommendation. Cystic fibrosis with G551D, G1244E, G1349D, G178R, G1551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, G970R mutation [monografia a Internet]. Ottawa (Canadà): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 [citat febrer 2015]. Disponible a: www.cadth.ca/en/products/cdr/recommendations. 2015.
30. Ivacaftor, 150 mg tablet, 56, Kalydeco [monografia a Internet]. Austràlia: Vertex Pharmaceuticals; 2014 [citat febrer 2015]. Disponible a: www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/ivacaftor-psd-03-2014. 2015.
31. Peter J. Mogayzel, Jr., Edward T. Naureckas, Karen A. Robinson, Gary Mueller, Denis Hadjiladis, Jeffrey B. Hoag, Lisa Lubsch, Leslie Hazle, Kathy Sabadosa, Bruce Marshall, and the Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee "Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 187, No. 7 (2013), p. 680-689.
32. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, Sagel SD, Khan U, Mayer-Hamblett N, Van Dalfts JM, Joseloff E, Ramsey BW; GOAL Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 15; 190(2):175-84. doi: 10.1164/rccm.201404-0703OC.

ANNEX 1. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia i seguretat

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

Per identificar els estudis per a aquest fàrmac es va fer una cerca a PubMed, IIS Web of Knowledge i Cochrane Database el juliol de 2014, sense restricció temporal.

Estratègia

Elosulfase alfa OR Vimizim OR BMN 110.

Cerca d'informes d'avaluació

Fonts utilitzades: NICE Evidence, UpToDate, Centre for Reviews and Dissemination-HTA Database, The Cochrane Library-Technology Assessments, Cochrane Library Plus, TRIPDatabase, Google, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Food and Drug Administration, The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, UK Medicines Information, All Wales Strategy Medicines Group, Scottish Medicines Consortium, GENESIS, Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (Austràlia), Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nova Zelanda), Drug and Therapeutics Bulletin, Medical Letter on Drugs and Therapeutics, La Revue Prescrire, Midland Therapeutic Review and Advisory Committee.

Estratègia

Ivacaftor OR Kalydeco.

Selecció dels estudis

S'hi han inclòs els estudis, sense restriccions d'idioma, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** revisions sistemàtiques, assaigs clínics i estudis d'extensió.
- **Tipus de participants:** pacients amb fibrosi quística.
- **Tipus d'intervenció:** tractament farmacològic amb ivacaftor.
- S'han exclòs estudis amb un disseny diferent dels mencionats anteriorment, tot i que en el cas de les revisions de la literatura s'han avaluat les seves referències bibliogràfiques.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats i ha generat unes taules descriptives de les principals característiques

i resultats dels estudis inclosos. En cas que per a un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades, totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha fet una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network. El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Nivells d'evidència	
1++	Metaanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metaanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metaanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu