
Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi[®]) per al tractament de la fibrosi quística

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Gerència del Medicament
15 d'octubre del 2019

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro i Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Maria Cols (Servei de Pneumologia Pediàtrica de l'Hospital Sant Joan de Déu), Sílvia Gartner (Servei de Pneumologia Pediàtrica de l'Hospital Vall d'Hebron) i Conchita Montón (Servei de Pneumologia de l'Hospital Parc Taulí).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Mercè Obach, Antoni Vallano i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital Sant Joan de Déu: Carlota Salazar.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) per al tractament de la fibrosi quística. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: lumacaftor/ivacaftor, fibrosi quística, malaltia minoritària

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	7
3.1. Mecanisme d'acció	7
3.2. Indicacions i data d'autorització	7
3.3. Posologia i forma d'administració	8
3.4. Utilització en poblacions especials	8
3.5. Dades farmacocinètiques	8
4. Evidència disponible	9
5. Avaluació de l'eficàcia	10
5.1. Assaigs clínics	10
6. Avaluació de la seguretat	15
6.1. Esdeveniments adversos	15
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	17
6.3. Pla de gestió de riscos	18
7. Validesa interna i aplicabilitat	18
8. Àrea econòmica	21
8.1. Cost del tractament / Cost incremental	21
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	21
Annex. Avaluació de fonts secundàries	23
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions	23
Informe de posicionament terapèutic	23
Avaluacions d'altres organismes	24
Bibliografia	25

1. Punts clau

- Lumacaftor (LUM) i ivacaftor (IVA) actuen com a corrector i potenciador de la proteïna de conductància transmembrana de fibrosi quística (CFTR), respectivament. La seva combinació pretén millorar la quantitat i funcionalitat de CFTR.
- La combinació LUM/IVA ha estat autoritzada a Europa per al tractament de la fibrosi quística en pacients de 2 anys i més, homozigots per a la mutació F508del.
- L'eficàcia i seguretat de LUM/IVA es va avaluar, principalment, mitjançant 3 assaigs clínics fase 3: els estudis pivot 103 i 104, que inclouen pacients ≥ 12 anys, i l'estudi 109, amb pacients d'entre 6 i 11 anys.
- Els estudis pivot 103 i 104 en nens ≥ 12 anys van mesurar la funció pulmonar amb la variable ppFEV1, en la qual LUM/IVA va demostrar una millora estadísticament significativa del canvi absolut de ppFEV1 respecte al basal, comparat amb la branca placebo, d'entre 2,6% i 3%, per a la dosi establerta per fitxa tècnica (LUM 400 mg/IVA). No obstant això, la rellevància clínica d'aquestes diferències ha estat controvertida.
- En nens de 6 a 11 anys, la funció pulmonar es va mesurar mitjançant l'aclariment pulmonar (LCI), on l'estudi 109 va demostrar una millora estadísticament significativa del canvi absolut de LCI_{2,5} respecte al basal per LUM/IVA de -1,09 (-1,43, -0,75; $p < 0,0001$) comparat amb placebo. Aquest paràmetre està poc estès en la pràctica clínica i és complex interpretar-ne la significació clínica.
- Actualment, es disposa de les dades de l'estudi d'extensió de 96 setmanes (PROGRESS), que mostren una reducció gradual de la millora en el canvi absolut de ppFEV1 des de 2,7% (IC 95%: 1,8; 3,6) a les 24 setmanes, fins a 1,4% (IC 95%: 0,5; 2,4) a les 48 setmanes i 0,5% (IC 95%: -0,4; 1,5) a les 72 setmanes, si bé totes elles es mantenen per sobre del valor basal dels estudis 103 i 104.
- Cap dels estudis va mostrar una millora en la variable CFQ-R de qualitat de vida.
- Pel que fa a la seguretat i malgrat que la proporció global de pacients que van experimentar esdeveniments adversos va ser semblant entre grups, cal destacar l'empitjorament de la funció pulmonar que segueix a l'inici de l'administració de LUM/IVA en el 26% dels pacients davant del 17% en el grup placebo, així com l'elevació d'enzims hepàtiques i de la pressió arterial, encara que poc freqüents
- Actualment, no es disposa de dades comparatives directes entre les dues teràpies aprovades per al tractament de pacients amb FQ homozigots per a la mutació F508del.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

AUTORITZACIÓ INDIVIDUALITZADA

2. Àrea descriptiva del problema de salut

Descripció del problema de salut^{1,2,3,4,5,6,7}

La fibrosi quística (FQ) és un trastorn autosòmic recessiu causat per mutacions en el gen que codifica el regulador de la conductància transmembrana de FQ (CFTR), proteïna que actua com a canal de clorur. Les secrecions viscoses que deriven del transport alterat de clorur i sodi condueixen progressivament a la disfunció de les glàndules exocrines de múltiples sistemes orgànics, i afecten principalment l'aparell respiratori però també el pàncrees, les vies biliars, les glàndules sudorípares i el sistema genitourinari. Les manifestacions més freqüents de la malaltia són la insuficiència pancreàtica exocrina al voltant del 85-90% dels casos i la malaltia pulmonar obstructiva crònica greu, primera causa de morbiditat en aquests pacients.

S'han identificat més de 2.000 mutacions en el gen CFTR, que s'agrupen en 7 classes des del punt de vista genotípic i fenotípic,^{8,9} recollides en la taula següent:

Mutació	Defecte	Conseqüència funcional	Exemple	Estratègia terapèutica
I	Síntesi proteïna CFTR	Expressió reduïda de CFTR	Gly542X	Corrector (atalurèn)
II	Plegament i transport incorrectes de CFTR	CFTR no transportat a la superfície cel·lular per degradació intracel·lular	Phe508del	Corrector i potenciador (lumacaftor/tezacaftor amb ivacaftor)
III	Regulació de CFTR	Obertura del canal de CFTR reduïda/absent	Gly551Asp	Potenciador (ivacaftor)
IV	Conductància canal CFTR	Porus de CFTR perdut restringeix el moviment de clorur	Arg117His	Potenciador (ivacaftor)
V	Transcripció proteïna CFTR	Disminució de CFTR a la membrana cel·lular	3849 + 10 kb C → T	No hi ha dades
VI	Estabilitat de CFTR	Proteïna CFTR funcional però inestable a la superfície cel·lular	120del23	No hi ha dades
VII	No mRNA	No CFTR	dele2,3(21kb)	No hi ha dades

Les classes I-III i VII solen donar un fenotip més greu que inclou insuficiència pancreàtica exocrina, a diferència de les classes IV-V, que es relacionen amb un fenotip menys greu amb funció pancreàtica normal. Aquestes mutacions també es poden dividir en 2 grups en funció de si l'extensió de la pèrdua de transport de clorur causada per la mutació és completa o gairebé, amb funció mínima, o bé resta una funció residual.

La supressió de la fenilalanina 20 a la posició 508 de CFTR (mutació de classe II F508del) és la més freqüent. A Espanya, aproximadament el 75% dels pacients amb FQ la tenen en almenys un al·lel i, d'aquests, al voltant del 28% són homozigots per a F508del.

La fibrosi quística és una malaltia crònica, debilitant, que posa en perill la vida, i que afecta aproximadament 1 de cada 5.000 nadons nascuts vius a Catalunya. Es calcula que 1 de cada 37 persones és portadora asimptomàtica de la malaltia. La mitjana d'edat al diagnòstic és de 2 mesos i la majoria presenten colonització bacteriana els primers anys de vida.

Els avenços en el coneixement dels mecanismes de la malaltia, del tractament estàndard i la implementació de programes de cribratge neonatal (en marxa des de 1999 a Catalunya) han contribuït a duplicar la supervivència esperada en els últims 30 anys. Segons dades de mortalitat per FQ de 2016 a Europa, l'edat mitjana dels pacients en el moment de la mort va ser de 30 anys. La mitjana d'edat prevista de supervivència dels pacients amb FQ nascuts el 2014 és de 40 anys.

Els pacients amb FQ tenen una important càrrega de la malaltia, amb un deteriorament físic i pulmonar que, juntament amb les complicacions associades, contribueixen a la progressiva discapacitat del pacient, a la disminució de la qualitat de vida i a les elevades taxes de mort prematura.

Tractament de la malaltia¹⁰

El maneig clínic de la fibrosi quística ha evolucionat en els últims anys d'un tractament simptomàtic amb enzims pancreàtics, mucolítics, antibiòtics i vitamines, sempre acompanyat de fisioteràpia respiratòria, cap a un enfocament modificador de la malaltia mitjançant fàrmacs moduladors de CFTR. En qualsevol cas, la insuficiència respiratòria és la causa més freqüent de morbimortalitat en aquests pacients, per la qual cosa el principal objectiu del tractament és mantenir i restaurar la seva funció respiratòria. No obstant això, l'abordatge és multidisciplinari amb la intervenció de més de 10 especialitats diferents. En el cas de malaltia respiratòria crònica progressiva amb deteriorament greu de la funció pulmonar (FEV1 < 30pp), el trasplantament pulmonar es l'única opció terapèutica possible.

Hi ha una nova classe de medicaments destinats a millorar el funcionament del CFTR. Les noves teràpies modificadores de CFTR poden ser potenciadores o correctores. Els potenciadors recuperen la funció de la proteïna CFTR present a la superfície apical de les cèl·lules epitelials i incrementen el temps d'obertura del canal de clorurs en les mutacions genètiques de classe III i IV. Els correctors milloren el processament intracel·lular de la proteïna CFTR, mitjançant la promoció correcta del seu plegament i facilitant el seu transport a la superfície de la cèl·lula epitelial per tal d'augmentar la seva expressió a les mutacions de classe II.

Fins al moment hi ha 3 moduladors de CFTR autoritzats per l'EMA per a grups d'edat i mutacions específics: ivacaftor (Kalydeco®), lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) i tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®). El principi actiu ivacaftor és un potenciador, aprovat en monoteràpia per al tractament de mutacions de classe III. El lumacaftor i el tezacaftor actuen com a correctors. La combinació lumacaftor/ivacaftor es troba autoritzada per al tractament de pacients homozigots per a la mutació F508del en el gen CFTR. La combinació tezacaftor/ivacaftor és la segona teràpia autoritzada per al tractament de pacients amb FQ homozigots per a la mutació de classe II F508del, i la primera per a pacients heterozigots.

3. Àrea descriptiva del medicament¹¹

Taula 1. Característiques de lumacaftor/ivacaftor

Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)	
Laboratori	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Presentacions	Orkambi 100 mg/125 mg comprimits envernissats Orkambi 200 mg/125 mg comprimits envernissats Orkambi 100 mg/125 mg grànuls orals paquets de dosi unitària Orkambi 150 mg/188 mg grànuls orals paquets de dosi unitària
Excipients de declaració obligatòria	Vermell carmí, cotxinilla (E-120; CI = 75470) Laurilsulfat de sodi Croscarmel·losa sòdica
Codi ATC	R07AX30
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització/finançament de la indicació	-
Condicions de dispensació	Ús hospitalari

Es recomana consultar la fitxa tècnica del [medicament](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Mecanisme d'acció

Lumacaftor (LUM) és un corrector de la proteïna defectuosa CFTR que promou el seu correcte plegament i facilita el seu transport a la superfície de la cèl·lula epitelial.

Ivacaftor (IVA) actua com a potenciador de la funcionalitat de la proteïna CFTR un cop aquesta ja està present a la superfície de la cèl·lula epitelial, i incrementa el temps d'obertura del canal de clorurs. L'IVA ja ha estat prèviament autoritzat per al tractament de la FQ en pacients amb mutacions de classe III, com la G551D, entre d'altres.

La combinació d'un corrector i un potenciador pretén millorar la quantitat i funcionalitat de la CFTR defectuosa a la superfície apical de la cèl·lula epitelial.

Indicacions i data d'autorització

EMA:

- 18.11.2015: tractament de la fibrosi quística en pacients de 12 anys d'edat i majors homozigots per a la mutació F508del en el gen CFTR.
- 08.01.2018: extensió de la indicació a pacients d'entre 6 i 11 anys.
- 15.01.2019: extensió de la indicació a pacients d'entre 2 i 5 anys.

FDA (02.07.2015):

- Tractament de la fibrosi quística en pacients de 2 anys i més que són homozigots per a la mutació F508del al gen regulador de la CFTR.

No s'han establert l'eficàcia i la seguretat d'Orkambi en pacients amb FQ que no siguin homozigots per a la mutació F508del.

Posologia i forma d'administració

Segons la fitxa tècnica d'Orkambi® el tractament només es pot prescriure per metges especialistes amb experiència en el maneig de pacients amb FQ. Si es desconeix el genotip del pacient, s'ha d'utilitzar un mètode de genotipificació exacte i validat per confirmar la presència de la mutació F508del als dos al·lels del gen CFTR.

La dosi recomanada per a cada grup d'edat queda recollida a la taula següent:

Taula 2. Dosificació d'Orkambi® en pacients de 2 anys i més

Edat	Dosi lumacaftor/ivacaftor	Dosi lumacaftor/ivacaftor diària total
2-5 anys i < 14 kg	100 mg /125 mg grànuls cada 12 hores	200 mg / 250 mg
2-5 anys i ≥ 14 kg	150 mg /188 mg grànuls cada 12 hores	300 mg / 376 mg
6-11 anys	2 comprimits de 100 mg / 125 mg cada 12 hores	400 mg / 500 mg
≥ 12 anys	2 comprimits de 200 mg / 125 mg cada 12 hores	800 mg / 500 mg

El comprimit s'ha administrar sencer, sense mastegar, partir ni dissoldre. La seva presa ha d'anar precedida o seguida d'un menjar ric en greixos.

Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No s'ha establert eficàcia ni seguretat en pacients iguals o majors de 65 anys
Pediatria	No s'ha establert eficàcia ni seguretat en nens menors de 2 anys
Insuficiència renal	Si és lleu o moderada no cal ajustar la dosi. Es recomana precaució en aquells pacients amb insuficiència greu (aclariment creatinina ≤ 30 ml/min) o malaltia renal terminal
Insuficiència hepàtica	Si és lleu no requereix ajust de dosi. En cas d'insuficiència moderada es recomana reduir la dosi a dos comprimits al matí i un comprimit a la nit (dosi diària total de 600 mg de LUM / 375 mg d'IVA). En cas d'insuficiència greu, Orkambi® s'ha d'utilitzar amb precaució a una dosi màxima diària total de 400 mg de LUM / 250 mg d'IVA administrada amb un comprimit al matí i un a la nit
Embaràs i lactància	Les dades sobre l'ús d'Orkambi® en dones embarassades són molt limitades, com a mesura de precaució és preferible evitar-ne l'ús Es desconeix si el LUM i/o l'IVA i els seus metabòlits s'excreten a la llet materna, per tant, s'ha de decidir interrompre la lactància o el tractament un cop valorat el balanç benefici-risc

LUM: lumacaftor; IVA: ivacaftor.

Dades farmacocinètiques

Pel que fa a l'absorció de LUM i IVA, aquesta va augmentar aproximadament 2 i 3 vegades, respectivament, quan es van administrar amb aliments amb contingut greixós respecte de les condicions de dejuni. D'aquí que s'hagin d'administrar amb aliments que contenen greix. Ambdós fàrmacs presenten una alta unió a proteïnes plasmàtiques del voltant d'un 99%.

IVA es metabolitza a través del sistema microsòmic hepàtic (CYP3A fonamentalment), mentre que LUM s'elimina a través dels excrements, principalment, com a fàrmac inalterat. LUM és un inductor potent del CYP3A i en administració concomitant amb IVA dona lloc a una reducció considerable de l'exposició sistèmica d'aquest últim, la qual cosa justifica que la dosi recomanada d'IVA sigui superior a la utilitzada en monoteràpia per a les mutacions de classe III.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a final de març de 2019.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de LUM/IVA per al tractament de pacients amb FQ, homozigots per a la mutació F508del, prové de 3 estudis pivot fase 3 i 6 estudis de suport/extensió.

Estudis pivot:

En nens \geq 12 anys:

- TRAFFIC/103 (NCT01807923):^{12,13} respecte de placebo, 24 setmanes de durada.
- TRANSPORT/104 (NCT01807949):^{8,10} respecte de placebo, 24 setmanes de durada.

En nens de 6 a 11 anys:

- Estudi 109 (NCT02514473):^{14,15} respecte de placebo, 24 setmanes de durada.

En nens de 2 a 5 anys:

- Estudi 115 (NCT02797132):^{6,16} de seguretat, farmacocinètica i farmacodinàmica, obert, 24 setmanes de durada. Les dades d'eficàcia van ser extrapolades d'estudis realitzats en grups d'edat superiors, per la qual cosa no es detalla en profunditat com els anteriors.

Estudis de suport/extensió:

En nens \geq 12 anys:

- Estudi 114 (NCT03150719):⁶ respecte de placebo, 8 setmanes de durada.
- PROGRESS/105 (NCT01931839):¹⁷ estudi d'extensió de 96 setmanes de durada.

En nens de 6 a 11 anys:

- Estudi 011B (NCT01897233):⁹ estudi d'un braç, dosi-resposta, obert, 24 setmanes de durada.

En nens de 2 a 5 anys:

- Estudi 110 (NCT02544451):⁶ obert, 96 setmanes de durada, en marxa.
- Estudi 116 (NCT03125395):⁶ obert, 98 setmanes de durada, en nens \geq 2 anys.

Adicionalment, s'ha identificat 1 revisió sistemàtica a la Cochrane.¹⁸

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi o estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Els estudis pivot 103, 104 i 109 són estudis fase III, aleatoritzats, multicèntrics, de cegament doble i controlats amb placebo que tenen per objectiu avaluar l'eficàcia de LUM/IVA en nens ≥ 6 anys amb FQ homozigots per a la mutació F508del en el gen CFTR durant 24 setmanes.

Taula 4. Característiques dels estudis pivot d'eficàcia

Estudi	TRAFFIC (103)	TRANSPORT (104)	109
Grup d'edat	≥ 12 anys		6-11 anys
Disseny	Fase III, aleatoritzat (1:1:1), doble cegament, multicèntric i de superioritat		Fase III, aleatoritzat (1:1), paral·lel, doble cegament, multicèntric
Nombre de pacients	549	559	200
Criteris d'estratificació	Aleatorització estratificada per edat (< 18 anys vs. ≥ 18 anys), sexe i funció pulmonar (FEV1 $< 70\%$ vs. $\geq 70\%$)		Pes (< 25 kg vs. ≥ 25 kg), ppFEV ₁ (< 90 vs. ≥ 90)
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - \geq edat 12 anys - FEV1 $\geq 40\%$ i $< 90\%$ del normal predit 		<ul style="list-style-type: none"> - 6 -11 anys - LCI_{2.5} $\geq 7,5$ (ppFEV₁ podria ser normal [ppFEV₁>70])
	<ul style="list-style-type: none"> - diagnòstic de FQ confirmat definit per clorurs a la suor ≥ 60 mmol/L o dos mutacions genètiques causants de FQ i presència de malaltia sinopulmonar o alteracions gastrointestinals/nutricionals - homozigots per la mutació F508del confirmat amb genotip - amb malaltia estable jutjat per l'investigador/a 		
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - infeccions respiratòries agudes tant de la via alta com baixa, presència d'exacerbació pulmonar o canvi del tractament (inclosos els antibiòtics) durant les quatre setmanes prèvies a l'inici de l'estudi - embarassades o en període de lactància - hemoglobina < 10 g/dL - anormalitats en la funció hepàtica definida com tres vegades superior al límit de la normalitat (LSN) de: AST, ALT, FA o bilirubina total ≥ 2 LSN - anormalitats en la funció renal definida com a TFG ≤ 50 mL/min/1,73 m² en pacients > 18 anys i ≤ 45 mL/min/1,73 m² en pacients entre 6 i 17 anys - història prèvia de trasplantament 		
Durada	24 setmanes		
Grup intervenció	LUM 600 mg/dia-IVA 250 mg/12 h N = 183 LUM 400 mg/12 h-IVA 250 mg/12 h N = 182	LUM 600 mg/dia-IVA 250 mg/12 h N = 185 LUM 400 mg/12 h-IVA 250 mg/12 h N = 184	LUM 200 mg/ IVA 250 mg cada 12 h N = 104
Grup control	Placebo N = 184	Placebo N = 187	Placebo N = 102
Variable principal	Canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 respecte al basal		Canvi absolut del valor predit de LCI _{2.5} a la setmana 24 respecte al basal
Càlcul de la mida mostral	La mida de la mostra d'estudi es va calcular assumint un canvi absolut de ppFEV1 del 5% amb una desviació estàndard del 8% per a un estudi amb un 99% de potència per detectar un canvi del 5% entre els braços de tractament al nivell de significació de 0,025 d'un estudi que suposava un 10% taxa d'abandonament		No s'ha realitzat cap càlcul formal de mida de la mostra

Tipus d'anàlisi	ITTm
------------------------	------

AST: aspartat aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; TFG: taxa de filtrat glomerular; IVA: ivacaftor; LUM: lumacaftor; LCI: taxa de depuració pulmonar, *Lung Clearance Index* per les seves sigles en anglès).

Variables utilitzades als assaigs

Les variables principals utilitzades als estudis pivot van ser el canvi absolut del percentatge del valor predit FEV1 (estudis 103 i 104) i el canvi absolut del valor predit $Cl_{2,5}$ (109). Les dues variables es comenten a la taula 5.

De les variables secundàries clau, la més important des d'un punt de vista clínic són les exacerbacions pulmonars durant les 24 setmanes de tractament, ja que s'han associat amb un empitjorament de la funció pulmonar a llarg termini i amb la disminució de la supervivència. El canvi d'IMC respecte al valor basal també es considera rellevant perquè l'estat nutricional dels pacients amb FQ està greument afectat.

La següent taula mostra aquestes i altres variables analitzades als estudis principals.

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs

Variable principal	Comentaris
Canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 (103 i 104)	Canvi absolut del percentatge del valor predit de volum expiratori màxim en el primer segon de l'expiració forçada a la setmana 24 respecte al basal. El llindar predefinit al protocol va ser 5%
Canvi absolut del valor predit de $Cl_{2,5}$ (109) / $Cl_{5,0}$ (11B)	Canvi absolut del valor predit de $LCI_{2,5}$ i $LCL_{5,0}$ a la setmana 24 respecte al basal. La taxa de depuració pulmonar mesura la caiguda en la concentració d'un gas amb cada respiració fins a arribar a 1/40 (2,5%) i 1/20 (5%) de la seva concentració inicial, respectivament. Es realitza a través de rentatge pulmonar de múltiples respiracions. Els valors més alts de LCI indiquen major gravetat. La prova es realitza durant respiració corrent i necessita poca cooperació i coordinació, de manera que es pot realitzar en tots els grups d'edat. Poden utilitzar-se diferents gasos traçadors; els més comuns són el nitrogen com a gas resident i hexafluorur de sofre (SF6) com a gas exogen ¹⁹
Variables secundàries rellevants	Comentaris
Canvi relatiu mitjà del FEV1	Canvi relatiu mitjà del FEV1 a les setmanes 16 i 24 respecte al valor basal
Canvi absolut de l'índex de massa corporal (IMC)	Canvi absolut de l'índex de massa corporal (IMC), ajustat per l'edat i sexe, a la setmana 24 respecte al valor basal. Permet valorar l'estat nutricional, greument afectat en aquests pacients
Canvi absolut de la puntuació del qüestionari de fibrosi quística revisat (CFQ-R)	Canvi absolut de la puntuació del qüestionari de fibrosi quística revisat (CFQ-R) a la setmana 24 respecte al valor basal. Permetre avaluar canvis en els símptomes respiratoris, digestius i en la percepció de l'emoció i la salut. Es va establir una diferència mínima clínicament rellevant de 4 punts
Resposta definida com a un increment $\geq 5\%$ del canvi relatiu mitjà del FEV1 (103 i 104)	Resposta definida com a un increment $\geq 5\%$ del canvi relatiu mitjà del FEV1 a la setmana 16 i 24 respecte al valor basal
Nombre d'exacerbacions pulmonars (103 i 104)	Nombre d'exacerbacions pulmonars durant les 24 setmanes de tractament. Les exacerbacions pulmonars (EP) es van definir com un canvi en la teràpia antibiòtica de quatre o més dels signes o símptomes següents: canvi de l'esput, hemoptisi nova o augmentada, tos augmentada, dispnea, malestar, fatiga o letargia, $T > 38^{\circ}\text{C}$, anorèxia o pèrdua de pes, dolor o sensibilitat dels sins nasals, canvi en la descàrrega del si, canvi en l'auscultació toràcica, disminució de la funció pulmonar en mínim un 10% o canvis radiogràfics indicatius d'infecció pulmonar. Les EP es relacionen amb una pèrdua irreversible de la funció pulmonar i, en conseqüència, menor supervivència
Canvi absolut de clorur a	Canvi absolut de clorur a la suor al dia 15 i a la setmana 4 respecte al valor basal.

la suor (109)	És un marcador de la funció de CFTR relacionat amb les manifestacions clíniques
----------------------	---

Característiques dels pacients inclosos

En general, les característiques basals dels pacients inclosos en els estudis pivot estaven ben balancejades entre els grups.

En els estudis 103 i 104 la mitjana d'edat dels subjectes inclosos era de 24-26 anys, la majoria superior als 18 anys d'edat (74%), amb un percentatge basal del valor predit de FEV1 d'entre 60-61%. La majoria de pacients inclosos estaven rebent un tractament concomitant destinat a millorar la simptomatologia pulmonar. Cal destacar que el percentatge de subjectes que rebien antibiòtics inhalats era més alt en el grup placebo que en els dos grups de tractament en ambdós estudis.

En l'estudi 109 la mitjana d'edat dels subjectes inclosos era de 9 anys. Cal destacar que hi havia més dones que homes (59,3% vs. 40,7%), tot i que els homes tendeixen a estar més representats comparat amb les dones en tots els grups d'edat de la malaltia. Els pacients podien tenir espirometria normal, però amb ventilació alterada a causa de les petites vies respiratòries associades a la malaltia. El 5,4% dels pacients tenien un percentatge basal del valor predit de FEV1 < 70%, amb 10 dels 11 pacients en el grup actiu, que hauria tendit a afavorir el placebo. Al voltant del 50% dels pacients tenien una FEV1 ≥ 90pp.

Taula 6. Característiques basals dels pacients inclosos als estudis pivot

	103 i 104		109	
	PBO (N = 371)	LUM 400/IVA (N = 369)	PBO (N = 101)	LUM 200/IVA (N = 103)
Edat, rang edat	12-64		6-11	
Dones, %	48,8	49,3	57	61%
%FEV1 basal, mitjana	60,4	60,5	90,7	88,8
LCl_{2,5} basal, mitjana	ND	ND	10,26	10,30
IMC (kg/m²), mitjana	21	21,5	16,6	16,4
% pacients amb ús de teràpies per al tractament simptomàtic de la FQ				
Broncodilatadors inhalats	92,2	93,2	81	83
Dornasa alfa	75,7	74	87	85
Antibiòtics inhalats	69,5	61	29,7	19,4
Azitromicina	62,8	58,3	ND	ND
Solució salina hipertònica	59,3	61,5	53,5	65
Glucocorticoides inhalats	59,3	57,5	46,5	36,9

ND: no dades.

Resultats

A continuació es mostren els resultats obtinguts amb placebo i LUM/IVA de les variables primàries i secundàries més rellevants dels estudis pivot.

Taula 7. Resultats obtinguts dels estudis pivot en les variables primàries i secundàries clau

	103	104	109
	LUM 400 / IVA 250 mg c/12 h		LUM 200 / IVA 250 mg c/12 h
VARIABLES PRIMÀRIES			
Estudi	103	104	109
Canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 a la setmana 16 i 24			Canvi absolut del valor predit de LCl_{2,5} a la S24
PBO, % (DE)	-0,44 (0,52)	-0,15 (0,54)	0,08 (-0,18; 0,34)
LUM/IVA, % (DE)	2,16 (0,53)	2,85 (0,54)	-1,01 (-1,27; -0,75)
Diferència (IC 95%)	2,60 (1,18; 4,01)	3,00 (1,56; 4,44)	-1,09 (-1,43; -0,75)
P	0,0003	< 0,0001	< 0,0001

VARIABLES SECUNDÀRIES CLAU EN ORDRE JERÀRQUIC			
Estudi	103	104	109
Canvi relatiu mitjà del FEV1 a la setmana 16 i 24			Canvi absolut CI suor al dia 15 i a la S4
PBO, % (DE)	-0,34 (0,91)	0,00 (0,96)	0,8 (-1,2, 2,8)
LUM/IVA, % (DE)	3,99 (0,92)	5,25 (0,96)	-20 (-22,0, -18,1)
Diferència (IC 95%)	4,33 (1,86; 6,80)	5,25 (2,69; 7,81)	-20,8 (-23,4; -18,2)
P	0,0006	< 0,0001	< 0,0001
Canvi absolut de l'IMC a la setmana 24			Canvi absolut de l'IMC a la S24
PBO (DE/IC 95%)	0,19 (0,07)	0,07 (0,066)	0,27 (0,13 – 0,41)
LUM/IVA (DE/IC 95%)	0,32 (0,07)	0,43 (0,066)	0,38 (0,25 – 0,52)
Diferència (IC 95%)	0,13 (-0,07; 0,32)	0,36 (0,17; 0,54)	0,11 (-0,08; 0,31)
P	0,1938	0,0001	0,2522
Canvi absolut de la puntuació del CFQ-R a la setmana 24			Canvi absolut de la puntuació del CFQ-R a la S24
PBO (DE)	1,10 (1,16)	2,81 (1,15)	3 (1,0 – 5,0)
LUM/IVA (DE)	2,60 (1,19)	5,66 (1,169)	5,5 (3,4 – 7,6)
Diferència (IC 95%)	1,50 (-1,69; 4,69)	2,85 (-0,27; 5,98)	2,5 (-0,1; 5,1)
P	0,3569*	0,0736	0,0628*
Resposta definida com a un increment ≥ 5 % del canvi relatiu mitjà del FEV1 a la setmana 16 i 24			Canvi absolut en FEV1 a la S24
PBO, n (%)	41 (22,3)	42 (22,5)	-1,3 (0,8)
LUM/IVA, n (%)	67 (36,8)	77 (41,2)	1,1 (0,8)
OR (IC 95%)	2,06 (1,29; 3,28)	2,38 (1,52; 3,73)	2,4 (0,4; 4,4)
P	0,0023*	0,0001*	0,0182*
Nombre d'EP a la setmana 24			
PBO, n (esdeveniments/any)	112 (1,07)	139 (1,18)	
LUM/IVA, n (esdeveniments/any)	73 (0,71)	79 (0,67)	
Ràtio taxa (IC 95%)	0,66 (0,47; 0,93)	0,57 (0,42; 0,76)	
P	0,0169*	0,0002*	

FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; IC: interval de confiança; IVA: ivacaftor; LUM: lumacaftor; PBO: placebo; DE: desviació estàndard; * No conclouents degut a l'anàlisi jerarquizada. En **negreta** es mostren els resultats de les variables primàries.

En els dos estudis pivot 103 i 104 en nens ≥ 12 anys LUM/IVA es va demostrar una millora estadísticament significativa del canvi absolut del percentatge predit de FEV1 respecte al basal, comparat amb la branca placebo, de 2,6% a 3%, per la dosi establerta per la fitxa tècnica (LUM 400/IVA).

En nens de 6 a 11 anys, l'estudi 109 també va demostrar una millora estadísticament significativa del canvi absolut de $LCI_{2,5}$ respecte al basal per LUM/IVA de -1,09 (-1,43, -0,75; $p < 0,0001$) comparat amb placebo. Si bé es va aconseguir una diferència estadísticament significativa per ppFEV1 com a variable secundària, es va observar molta variabilitat i un declivi postdosi, reflex de la manca de fiabilitat de les mesures espiromètriques que requereixen esforç voluntari en nens petits. El canvi absolut de clorur a la suor també va obtenir significació estadística amb una diferència de -20,8 mmol/L (-23,4, -18,2; $p < 0,0001$). Aquest resultat es consistent amb, com a mínim, una restauració parcial del defecte bioquímic i amb l'acció correctora i potenciadora de la combinació LUM/IVA, si bé es controvertit si la magnitud d'aquesta reducció es pot considerar clínicament rellevant, ja que cap pacient va assolir nivells normals de clorur (<30 mmol/L) i aquest es va mantenir a un valor mitjà de 80 mmol/L.

Actualment, es disposa de les dades de l'estudi d'extensió de 96 setmanes (PROGRESS), que mostren una reducció gradual de la millora en el canvi absolut de ppFEV1 des de 2,7% (IC 95%: 1,8; 3,6) a les 24 setmanes, fins a 1,4% (IC 95%: 0,5; 2,4) a les 48 setmanes i 0,5% (IC 95%: -0,4; 1,5) a les 72 setmanes, si bé totes elles es mantenen per sobre del valor basal dels estudis 103 i 104 (figura 1), com s'observa en la figura 2.

Figura 1. Resultats dels estudis pivot en el canvi absolut de ppFEV1 respecte al basal (gràfic obtingut de l'EPAR)

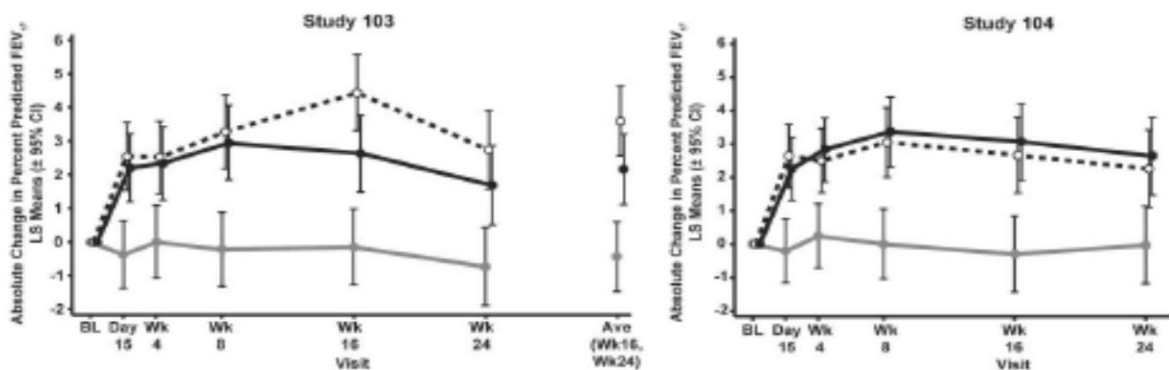
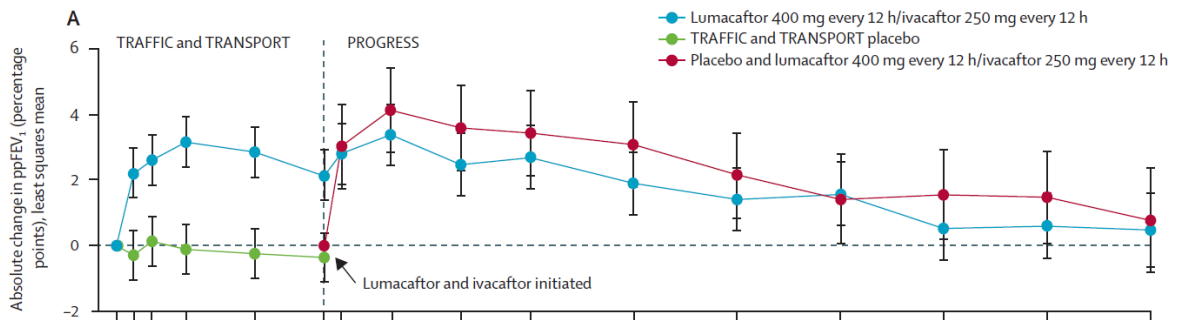


Figura 2. Resultats de l'estudi d'extensió en el canvi absolut de ppFEV1 respecte al basal (gràfic obtingut de l'estudi PROGRESS)



En nens de 2 a 5 anys, l'eficàcia va ser extrapolada d'assajos realitzats en grups d'edat superior. L'estudi 115 en el qual s'ha basat l'extensió d'indicació té per objectiu principal avaluar la seguretat, farmacocinètica i farmacodinàmica en aquest grup d'edat. L'EMA va considerar suficients aquestes dades exploratòries, consistents amb els estudis de suport 116 i 110, per utilitzar Orkambi® en aquest grup d'edat fins a tenir els resultats dels estudis d'eficàcia postautorització.

6. Avaluació de la seguretat

Esdeveniments adversos

La seguretat de LUM/IVA ha estat avaluada en 1.108 pacients en els estudis TRAFFIC i TRANSPORT durant 24 setmanes i, després, mitjançant l'estudi d'extensió PROGRESS de 96 setmanes de durada. D'aquests, 737 van estar exposats al fàrmac (369 pacients a cada branca de tractament actiu), com a mínim a una dosi, i 371 al placebo.

Les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica com a molt freqüents i freqüents són:

- Molt freqüents: nasofaringitis, cefalea, marejos, infecció de les vies respiratòries altes, dolor bucofaringi, congestió nasal, dolor abdominal, diarrea, exantema, augment de la aminotransferasa i bacteris en l'esput.
- Freqüents: rinitis, dolor d'orella, molèstia a l'orella, acúfens, hiperèmia de la membrana timpànica, trastorn vestibular, respiració anòmala, dolor bucofaringi, congestió dels sinus paranasals, rinorrea, eritema faringi, menstruació irregular, dismenorrea, metrorràgia, bony a la mama, exantema i augment de la creatina-fosfocinasa a la sang.

Esdeveniments adversos més freqüents

En els estudis, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 95,8% en el grup de LUM/IVA comparat amb 95,9% en el grup control. Els EA més freqüents es mostren a la taula 7.

Taula 8. Resultats de seguretat dels estudis pivot en nens ≥ 12 anys

	Estudis 103 i 104 (24S)		PROGRESS* (96S)	
	Placebo N = 370	LUM 400/IVA 250 c/12 h N = 369	Placebo → N = 176	LUM 400/IVA 250 c/12 h N = 340
Exacerbació pulmonar infecciosa; n (%)	182 (49,2)	132 (35,8)	1,035	0,980
Tos; n (%)	148 (40)	104 (28,2)	0,573	0,510
Cefalea; n (%)	58 (15,7)	58 (15,7)	0,107	0,140
Increment producció esput; n (%)	70 (18,9)	54 (14,6)	0,207	0,208
Dispnea; n (%)	29 (7,8)	48 (13)	0,166	0,124
Hemoptisi; n (%)	50 (13,5)	50 (13,6)	0,200	0,266
Diarrea; n (%)	31 (8,4)	45 (12,2)	0,145	0,093
Nàusees; n (%)	28 (7,6)	46 (12,5)	0,104	0,072
Respiració anormal; n (%)	22 (5,9)	32 (8,7)	0,128	0,077
Nasofaringitis; n (%)	40 (10,8)	48 (13)	0,169	0,194
Dolor orofaringi; n (%)	30 (8,1)	24 (6,5)	-	-
Infecció tracte respiratori superior; n (%)	20 (5,4)	37 (10)	0,131	0,129
Congestió nasal; n (%)	44 (11,9)	24 (6,5)	-	-

*De l'estudi PROGRESS només es disposa del nombre d'esdeveniments per pacient/any.

Esdeveniments adversos greus

La incidència d'esdeveniments adversos greus en els estudis 103 i 104 va ser més elevada en el grup placebo (28,6%) que en els grups de tractament actiu (17,3%-22,8%), i les exacerbacions pulmonars infeccioses van ser les més comunes en tots els grups (24,1% en el placebo i 14,9% i 11,1% en els grups LUM600/IVA i LUM400/IVA, respectivament). La proporció de pacients que van presentar aquest efecte advers és inversament proporcional a la dosi de LUM/IVA utilitzada, la qual cosa indica una possible disminució de les exacerbacions deguda al tractament.

Altres afectes greus destacats van ser l'hemoptisi (0,8% PBO i 1,4% LUM400/IVA), la síndrome d'obstrucció intestinal distal (1,4% PBO i 0,5% LUM400/IVA) i els esdeveniments relacionats amb toxicitat hepàtica. D'aquest últim, l'aparició de transaminases elevades tres o més vegades del límit superior de la normalitat van ser semblants entre els diferents grups (5,1% en el placebo vs. 5,2% en els grups LUM/IVA). En canvi, aquest mateix increment associat a una concentració de bilirubina dues o més vegades per sobre del límit superior de la normalitat només es va observar en el grup de tractament actiu (0,9% LUM/IVA vs. 0% PBO), i no en el placebo o en els estudis pivot d'IVA en monoteràpia. Dels 7 pacients que van experimentar un efecte advers greu relacionat amb l'elevació de transaminases o desordres hepatobiliars, 4 es van resoldre discontinuant el tractament. Per tant, no es pot descartar la relació causal amb el fàrmac.

En els assajos de grups d'edat inferior als 12 anys es van obtenir resultats similars. En l'estudi 109 (6 a 11 anys), el percentatge d'EA greus va ser similar entre grups (12,6% LUM/IVA vs. 10,9% PBO), i van ser també les exacerbacions pulmonars infeccioses les més comunes (7,8% LUM/IVA vs. 5,0% PBO). En l'estudi 115 part B es van detectar EA greus en 5 pacients (8,3%).

Morts

No s'han reportat morts en cap dels estudis principals (103, 104, 109, 115).

Discontinuacions per esdeveniments adversos

Dels 1.108 pacients amb 12 anys o més inicials, 54 (4,9 %) van discontinuar el tractament. Aquesta discontinuació va ser més comuna en el grup LUM/IVA (6%) que en el grup control (2,4%) i va ser deguda principalment a l'aparició d'efectes adversos (4,2% vs. 1,6%). Dins d'aquests efectes adversos es troben els nivells de CPK, l'hemoptisi, el broncoespasme, la dispnea i les exacerbacions pulmonars.

En pacients de 6 a 11 anys, 2,5% van presentar EA que van ser motiu de discontinuació, amb una incidència similar entre els grups (2,9% LUM/IVA vs. 2,0% PBO). Tres pacients van suspendre LUM/IVA en l'estudi 115 (2 a 5 anys), 2 per elevació de transaminases i un per restrenyiment, que es van resoldre.

Altres esdeveniments adversos d'interès

Els efectes adversos relacionats amb trastorns mensuals van ser més comuns en dones incloses en els grups de tractament actiu (9,3% i 10,4% en els grups LUM600/IVA i LUM300/IVA, respectivament) que en el placebo (1,7%), i especialment en aquelles pacients que prenen anticonceptius hormonalmentals.

Durant els estudis de fase III també s'ha identificat un augment de la pressió sanguínia en 0,9% de pacients de les branques LUM/IVA i cap en la branca control. Per aquest motiu es recomana a la fitxa tècnica el seguiment de la pressió arterial en tots aquells pacients que comencin tractament.

Es va observar un increment en els nivells de la creatina-fosfocinasa (CPK) en un 5,4% de pacients en el grup placebo i en un 5,6% en el grup LUM/IVA. Atès que l'elevació de la CPK és molt semblant entre els grups no es considera una reacció adversa al medicament.

Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels seus excipients.

Precaucions:

- LUM/IVA pot reduir el ppFEV1 a l'inici del tractament per la qual cosa no es recomana iniciar el tractament en pacients que presentin una exacerbació pulmonar i cal extremar la precaució (es podria plantejar l'addició de broncodilatadors) en pacients amb FEV1 < 40, on les dades són limitades.
- LUM/IVA pot elevar la pressió sanguínia i aquesta s'ha de controlar periòdicament.
- En pacients amb insuficiència hepàtica avançada només s'hauria de començar si el benefici supera el risc i suspendre el tractament en cas d'augment significatiu

d'ALAT/ASAT, amb augment de la bilirubina o sense (ALAT o ASAT > 5 x LSN, o ALAT o ASAT > 3 vegades LSN amb bilirubina > 2 vegades LSN).

- Insuficiència renal greu.
- Es recomana realitzar exploracions oftalmològiques basals i de seguiment en els pacients pediàtrics que inicien el tractament amb LUM/IVA per no poder descartar risc de cataractes associat a IVA.

Interaccions:

- LUM és un potent inductor del CYP3A, per tant, l'administració del fàrmac pot disminuir l'exposició sistèmica dels medicaments que siguin substrats de CYP3A.
- LUM/IVA també pot reduir l'exposició d'anticonceptius hormonals, tot reduint la seva eficàcia, per tant, no s'hauran de considerar un mètode anticonceptiu fiable durant el tractament amb el fàrmac.
- IVA és un substrat del CYP3A4 i del CYP3A5, per tant, l'ús del fàrmac amb inductors potents del CYP3A pot reduir significativament l'exposició a IVA i l'eficàcia terapèutica del fàrmac, per la qual cosa caldria realitzar un ajust de la pauta.

Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos inclou els riscos importants considerats rellevants següents: esdeveniments respiratoris, elevació de la pressió cardíaca i esdeveniments hepatobiliars (identificats) i l'ús concomitant amb un substrat, inhibidor o inductor potent de CYP3A, cataractes, arrítmies cardíques, l'ús fora de la fitxa tècnica en nens < 2 anys o en pacients no homozigots per a la mutació F508del (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en l'embaràs, lactància, ppFEV1 < 40, malaltia cardíaca, trasplantats, rellevància clínica de la disminució de la freqüència cardíaca, efecte en substrats de P-gp/transportadors de LUM i/o IVA, seguretat a llarg termini, i el seu risc ambiental potencial.

A més, com a part del Pla de gestió de riscos de LUM/IVA es duran a terme tres estudis clínics postautorització (108, 110, 116). Tots ells avaluaran el seu patró d'ús, així com la seva eficàcia i seguretat a llarg termini; els resultats s'esperen per a 2019-2021.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'eficàcia i seguretat de LUM/IVA es va avaluar, principalment, mitjançant 3 EC de fase 3: els estudis 103 i 104, que inclouen pacients ≥ 12 anys, i l'estudi 109, que recull pacients d'entre 6 i 11 anys, i l'estudi d'extensió PROGRESS. El placebo es va considerar un comparador adequat ja que en el moment de l'inici de l'assaig cap modulador de CFTR estava autoritzat. Actualment, es disposa també de TEZ/IVA per al tractament de pacients ≥ 12 anys amb FQ homozigots o heterozigots per a la mutació F508del. Malgrat això, no s'han realitzat comparacions directes entre els fàrmacs.

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos en els estudis 103 i 104 són extrapolables a la població diana del tractament. Però atès que l'accés a l'estudi està limitat a

aquells pacients amb FEV1 > 40% i < 90% resta incertesa sobre l'eficàcia del fàrmac en aquells subjectes que tinguin una marcada reducció de la funció pulmonar (FEV1 < 40%) i en aquells on la malaltia tingui poc efecte sobre la FEV1 (FEV1 > 90%).

La variable primària utilitzada als estudis 103 i 104, canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 respecte al basal, és la recomanada per l'EMA, ja que es correlaciona amb la supervivència i és el principal factor de predicció de mortalitat. Cal tenir en compte l'elevada variabilitat intraindividual en la mesura del percentatge de FEV1²⁰ i el fet que FEV1 també es pot veure afectat per l'ús de broncodilatadors abans de la prova; els estudis indiquen que la lectura es va realitzar prèvia a l'ús del broncodilatador i que, en aquells casos on no va ser possible, les anàlisis realitzades no afectaven les conclusions. No obstant això, es va mesurar com l'efecte mitjà del tractament a la setmana 16 i a la 24 i no com a canvi absolut a la setmana 24, com es demanava. En aquest sentit, s'ha valorat el canvi a la setmana 24 com un anàlisi addicional obtenint una diferència de 2,55% amb LUM/IVA respecte placebo (figura 1), essent aquesta diferència inferior a la diferència publicada derivada d'utilitzar l'efecte mitjà del tractament a la setmana 16 i setmana 24 (2,8%). D'altra banda, la diferència clínicament rellevant respecte al valor basal de FEV1 no s'ha establert en FQ, però les variacions de FEV1 es consideren semblants a les observades en altres malalties respiratòries, com la malaltia pulmonar obstructiva crònica. En aquestes situacions es consideren clínicament rellevants canvis en el FEV1 d'entre un 5%-10% respecte als valors basals i un canvi inferior al 3% com a no clínicament important.²¹ Així doncs, si tenim en compte els valors prèviament esmentats, el resultat obtingut no es podria considerar un canvi clínicament rellevant. A més a més, en el disseny dels estudis el valor utilitzat per establir el poder estadístic es va considerar que la diferència absoluta de FEV1 esperada respecte a la teràpia habitual era d'un 5%. També cal considerar que els resultats obtinguts són valors inferiors als prèviament publicats per ivacaftor en monoteràpia per al tractament de pacients amb la mutació de classe III G551D (16,9%; IC 95%: 13,6-20,2).

S'ha de tenir en compte que l'espirometria que mesura el FEV1 requereix una certa coordinació i, normalment, no es pot realitzar de manera fiable fins als 6 anys. A més, la funció pulmonar mesurada per espirometria pot ser aparentment normal en nens < 12 anys si la lesió pulmonar es produeix a un ritme lent, encara que tinguin aberracions estructurals pulmonars. Per aquest motiu, la variable recomanada per l'EMA en pacients menors de 12 anys és la taxa de depuració pulmonar (*Lung Clearance Index*), que mesura el grau d'afectació de les vies aèries petites mitjançant la valoració de l'homogeneïtat de la ventilació. Ara bé, la falta d'experiència en l'ús de LCI en la pràctica clínica i de llindar de rellevància clínica són importants limitacions d'aquesta variable.

Si bé és veritat que s'observa una resposta favorable de la funció pulmonar amb LUM/IVA, en el FEV1, el benefici és molt modest en termes absoluts i de magnitud semblant a l'assolida amb tractaments simptomàtics actuals per a pacients amb FQ: 5,8% amb DNAsa,²² 12% amb tobramicina inhalada,²³ 3,2% amb solució salina hipertònica²⁴ i 4,28% amb azitromicina.²⁵ No obstant això, l'efecte de LUM/IVA en la ppFEV1 i altres variables clíniques és afegit als tractaments habituals que reben els pacients.

En referència a la qualitat de vida, aquesta va ser valorada en tots els estudis mitjançant el qüestionari CFQ-R, que es considera adequat per monitorar la percepció del pacient sobre el benefici del tractament, ja que valora variables com la tos durant el dia i la nit, la presència de moc i la facilitat de respirar. Cap dels estudis va assolir el llindar de 4 punts establert com a rellevància clínica.²⁶

En la literatura científica s'ha fet èmfasi en una possible reducció d'exacerbacions arran del resultat dels estudis 103 i 104. En canvi, l'estudi 109 no va trobar diferències estadísticament significatives entre els grups LUM/IVA i placebo, tot i que cal remarcar que en aquest subgrup de pacients les exacerbacions són més infreqüents i pot resultar més difícil trobar diferències en estudis de curta durada. Sorprenent tenint en compte els resultats en el paràmetre principal, una tendència a menys exacerbacions pulmonars amb el tractament LUM/IVA (raó de taxes de 0,57 i 0,66 en l'estudi 104 i 103, respectivament), ja que qualsevol reducció en exacerbacions hauria de tenir teòricament un gran impacte sobre el declivi de la funció pulmonar.^{27,28,29} El fet que formalment no hi hagi significació considerant l'anàlisi jerarquitzada, la manca d'impacte rellevant en el FEV1 i la manca de consistència amb les dades de qualitat de vida, juntament amb el fet que no s'observi aquest efecte en l'estudi 109, poden suggerir que es tracta d'una troballa deguda a l'atzar.

D'altra banda, manquen dades de l'efecte del fàrmac en mesures de funció pulmonar més a llarg termini, com la taxa de declivi pulmonar. L'adjudicació de les exacerbacions pulmonars per experts cecs a la identitat del tractament s'hauria d'haver realitzat durant mínim un any. Per últim, es troben a faltar estudis de supervivència, així com en pacients trasplantats.

Si bé no es disposa de comparacions directes, hi ha una revisió sistemàtica Cochrane¹² que compara els modificadors del CFTR i conclou que no hi ha prou evidència que la monoteràpia amb correctors tingui efectes clínicament importants en persones amb FQ amb dues còpies de la mutació F508del. Destaca que les combinacions LUM/IVA i TEZ/IVA tenen com a resultat petites millores en els resultats clínics en pacients amb FQ amb millores específiques en qualitat de vida, funció respiratòria i menors taxes d'exacerbació pulmonar, així com que LUM/IVA està associat amb un augment de la dificultat respiratòria transitòria a l'inici i un augment de la pressió arterial a llarg termini, EA que no es van observar per TEZ/IVA. Conclou que TEZ/IVA té un millor perfil de seguretat en pacients igual o majors de 12 anys.

Respecte a la seguretat, la combinació LUM/IVA va tenir una taxa de discontinuacions de tractament per EA major que en el grup placebo (4,2% TEZ/IVA vs. 1,6% PBO). Les EP i l'elevació de transaminases van ser la causa més freqüent en nens ≥ 12 anys i en el grup d'edat de 6 a 11 anys, respectivament. No es van detectar diferències rellevants entre els pacients adults i adolescents, tampoc en els pacients ≥ 65 anys, si bé el nombre de pacients d'aquest últim rang d'edat no va permetre la seva valoració. Les dades de seguretat de 1.029 pacients de 12 anys i majors, homozigots per a la mutació F508del en el gen CFTR tractats amb LUM/IVA durant un període addicional de fins a 96 setmanes en l'estudi d'extensió de la seguretat i eficàcia a llarg termini (PROGRESS), van ser similars als dels estudis controlats amb placebo de 24 setmanes de durada, amb un 7% de discontinuacions a causa d'EA (hipertensió arterial en un cas). Cal

destacar el compromís respiratori precoç que segueix a l'administració de LUM/IVA en alguns pacients, així com l'elevació d'enzims pancreàtics, encara que poc freqüent.

8. Àrea econòmica

Cost del tractament

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb LUM/IVA. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

S'ha de tenir en compte que al ser un tractament afegit al tractament basal del pacient, no es considera el preu de cap comparador.

Taula 9. Cost de lumacaftor / ivacaftor

Presentació	Lumacaftor 100mg / Ivacaftor 125mg 112 comprimits recoberts
Preu envàs / Preu unitari†	12.501 € / envàs 111,6 € / unitat
Posologia	2 comprimits cada 12h (4 comprimits/dia)
Cost dia	446,5 € / dia
Cost tractament anual	162.962 € / any

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), gener 2020 PVL + IVA4% - RD 7,5%

Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 10. Estimació de la població diana

Estimació de pacients amb FQ ≥ 6 anys homozigots per a la mutació F508del		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any		
0. Població de referència (habitants)		7.600.267*
A. Població amb FQ	0,546/10.000 (a)	415
B. Població amb FQ homozigots per a la mutació F508del	28% (b)	116
C. Població amb FQ homozigots per a la mutació F508del ≥ 12 anys	66% (c)	76
Població amb FQ homozigots per a la mutació F508del 6-11 anys	4,43% (d)	5

*Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat).

^a Zolin A, McKone EF, van Rens J, et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. European Cystic Fibrosis Society. 2013.

^{b,c} SAP. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. 2014.

^d Spanish Society of Cystic Fibrosis. 2018.

L'acord de finançament realitzat pel Ministeri de Salut i Benestar Social indica que la població tributària al tractament son aquells pacients amb fibrosi quística homozigots per a la mutació F508del en el gen CFTR amb edat compresa entre 6 i 11. En aquest context l'impacte pressupostari anual de tractar 5 pacients és de 814.809 € / any.

Annex. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

ECFS best practice guidelines. Societat europea de FQ. 2018

- Lumacaftor combinat amb ivacaftor ha d'estar disponible com a una opció de tractament per a pacients 508del/508del.³⁰

NICE guideline. Cystic fibrosis: diagnosis and management. 2017

- Per recomanacions relatives a LUM/IVA dirigeix a l'avaluació del fàrmac on no recomana el seu ús dins del Sistema Nacional de Salut.

Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Societat americana toràcica. 2017³¹

Table 4. Summary of recommendations for patient, intervention, comparator, and outcomes question 3 (ivacaftor/lumacaftor for patients with cystic fibrosis with two copies of F508del)

Subgroup No.	Age (Yr)	PPFEV ₁ (%)	Certainty	Recommendation
21	0–5	N/A	N/A	No recommendation
22	6–11	<40	Very low	Conditional for
23	6–11	40–90	Very low	Conditional for
24	6–11	>90	Very low	Conditional for
25	12–17	<40	Moderate	Strong for
26	12–17	40–90	Moderate	Strong for
27	12–17	>90	Low	Conditional for
28	18+	<40	Moderate	Strong for
29	18+	40–90	Moderate	Strong for
30	18+	>90	Low	Conditional for

Definition of abbreviations: N/A = not applicable; PPFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume in 1 second.

Informe de posicionament terapèutic (16.08.2018)

“En los dos ensayos pivotaes realizados, el tratamiento con LUM/IVA se asoció con un efecto estadísticamente significativo en el cambio absoluto del ppFEV1 y una reducción en el número de exacerbaciones pulmonares que no fue estadísticamente significativa en el análisis jerárquico preespecificado para cada uno de los ensayos. La magnitud de la mejoría observada en el ppFEV1 es modesta, el tamaño del efecto fue inferior al previsto y similar al conseguido con tratamientos sintomáticos no específicos. Conviene, no obstante, señalar que el efecto de lumacaftor/ivacaftor sobre el ppFEV1 y otras variables clínicas se observó añadido al tratamiento habitual que recibían los pacientes. Se dispone de datos tras 96 semanas adicionales de tratamiento que no ponen de manifiesto reacciones adversas que no se hubiesen detectado tras las 24 semanas iniciales y que muestran una disminución progresiva del efecto del tratamiento sobre el ppFEV1 a lo largo del periodo de extensión estudiado observándose, sin embargo, un mantenimiento del efecto en lo que se refiere al IMC en la población general del ensayo. En el caso de los pacientes menores de 20 años, el análisis de la puntuación z del IMC para la edad muestra, en general, un cambio de menor magnitud que el observado en la población general del ensayo. El impacto sobre la morbilidad requiere una evaluación más allá de 120 semanas a lo que puede contribuir el estudio postautorización incluido en el Plan de gestión de riesgos.

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Orkambi®.”

Avaluacions d'altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre Orkambi

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³²	Anglaterra	17.06.2016: no recomana l'ús de LUM/IVA pel sistema nacional de salut.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ³³	Escòcia	09.06.2016: no recomana l'ús de LUM/IVA pel sistema nacional de salut.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁴	Canadà	26.09.2018: recomana que LUM/IVA no sigui reemborsat pel tractament de la fibrosi quística en pacients de 6 anys i més que siguin homozigots per a la mutació F508del en el gen regulador de la conductància transmembrana de la fibrosi quística.
Haute Autorité de Santé (HAS) ³⁵	França	05.12.2018: opinió favorable a la consideració de la indicació en qüestió, però sol·licita l'establiment d'un estudi exhaustiu que podrà dependre de les dades del registre de pacients amb fibrosi quística, en un termini màxim de 5 anys.

Bibliografia

- ¹ Salcedo A, Gartner S, Girón RM, García Novo MD. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Sociedad Española de Fibrosis Quística. Sociedad de Neumología Pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; 2012.
- ² Guidelines on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. Doc. Ref. EMEA/CHMP/ewp/9147/2008-corr*. European Medicines Agency. London, 2009.
- ³ Concept paper on the need for revision of the guideline on the clinical development products for the treatment of cystic fibrosis (CHMP/EWP/9147/08). EMA/CHMP/259918/2016.
- ⁴ European cystic fibrosis society (ECFS): European cystic fibrosis patient registry. Annual data report 2016.
- ⁵ Programa de detecció precoç neonatal. Catalunya, 1982-2010. Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/infancia-i-adolescencia/01cribratges-neonatal/metabolopaties/progrdetecpreconeonatal_metabolopaties_1982_2010.pdf
- ⁶ NICE guideline. Cystic fibrosis: diagnosis and management. NICE 2017. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>
- ⁷ Registro Español de Fibrosis Quística : Informe anual 2016. Federación Española de Fibrosis Quística 2018.
- ⁸ De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2016.
- ⁹ De la Rosa Carrillo, Álvarez Fernández A. De los fenotipos clínicos a la medicina personalizada en FQ y bronquiectasias no FQ. Monogr Arch Bronconeumol. 2018;(5):00160.
- ¹⁰ European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Orkambi® 2018 (Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ¹¹ Fitxa tècnica d'Orkambi® [consulta: març 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_es.pdf
- ¹² Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015;373(3):220-31.
- ¹³ European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Orkambi® 2015 (Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ¹⁴ Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2017.
- ¹⁵ European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Orkambi® 2017 (Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0020). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ¹⁶ McNamara J, McColley S, 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.
- ¹⁷ Konstan et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med 2016. S2213-2600(16)30427-1.
- ¹⁸ Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.: CD010966.

- ¹⁹ Pizarro ME, Ratjen F. Índice de aclaramiento pulmonar en pediatría. *Neumol Pediatr* 2016; 11 (1): 49 – 52.
- ²⁰ Stanbrook MB, Corey M, Tullis DE. The repeatability of forced expiratory volume measurements in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2004;125(1):150-5.
- ²¹ 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.
- ²² Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
- ²³ Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30.
- ²⁴ Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229-40.
- ²⁵ Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1749-56.
- ²⁶ Quittner AL et al. Determination of the Minimal Clinically Important Difference Scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Respiratory Symptom Scale in Two Populations of Patients With Cystic Fibrosis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Airway Infection. *Chest*. 2009;135(6):1610-8.
- ²⁷ Skolnik K , Quon B. Recent advances in the understanding and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):575.
- ²⁸ Hoffman L, Surette M. What to Expect When You're Expecting: CysticFibrosis Exacerbations and Microbiota. *AnnalsATS* 2013; 3(10):249-250.
- ²⁹ Gartner S, Salcedo A, García G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017; 1:299-319.
- ³⁰ Castellani et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018.
- ³¹ Ren et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* Vol 15, No 3, pp 271–280, Mar 2018.
- ³² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Technology appraisal guidance [TA398] Data de publicació: 27 juliol 2016. Consulta: 4 febrer 2019. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta398/documents/final-appraisal-determination-document>
- ³³ lumacaftor 200mg, ivacaftor 125mg film-coated tablet (Orkambi®). SMC No. (1136/16). Consulta: 4 febrer 2019. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1961/lumacaftor-ivacaftor_orkambi_final_april_2016_for_website.pdf
- ³⁴ Canadian Drug Expert Committee Recommendation (CADTH). LUMACAFITOR/IVACAFITOR for Cystic fibrosis, F508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutation in patients aged six years and older. CADTH Drug Reimbursement Recommendation. Data de publicació: octubre 2018. Consulta: 4 febrer 2019. Disponible a: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0559%20Orkambi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%204%2C%202018.pdf>

³⁵ Haute Autorité de Santé (HAS). Lumacaftor/Ivacaftor. Commission de la Transparence. Deseembre 2018. Consulta: 4 febrer 2019. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17070_ORKAMBI_PIC_EI_Avis3_CT17070.pdf