

# Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) per al tractament de la fibrosi quística

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària  
Programa d'harmonització farmacoterapèutica  
Àrea del Medicament  
15/10/2019

## 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, Cristina Ibañez, 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. Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) per al tractament de la fibrosi quística. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: tezacaftor/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/proveïdors-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 .....	8
5. Avaluació de l'eficàcia .....	9
5.1. Assaigs clínics .....	9
6. Avaluació de la seguretat .....	14
6.1. Esdeveniments adversos .....	14
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	15
6.3. Pla de gestió de riscos .....	16
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	16
8. Àrea econòmica.....	20
8.1. Cost del tractament / Cost incremental .....	20
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	21
Estimació de la població diana.....	21
Annex. Avaluació de fonts secundàries .....	23
Bibliografia.....	24

## 1. Punts clau

- Tezacaftor i ivacaftor (TEZ/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 TEZ/IVA ha estat autoritzada a Europa per al tractament de la fibrosi quística en pacients de 12 anys i més, homozigots o heterozigots per a la mutació F508del amb una de les següents mutacions en el gen regulador de la conductància transmembrana de la fibrosi quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G i 3849 + 10kbC → T. 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.
- L'eficàcia i seguretat de TEZ/IVA es va avaluar, principalment, en 2 assaigs clínics fase 3, 106 i 108, que inclouen pacients homozigots i heterozigots amb funció residual, respectivament. Els dos mesuren la funció pulmonar mitjançant la variable ppFEV1.
- En pacients homozigots, TEZ/IVA va aconseguir una diferència en el canvi absolut en ppFEV1 a la setmana 24 igual a 4% (IC 95%: 3,1; 4,8;  $p < 0,0001$ ) davant placebo; en el grup de pacients amb FEV1 < 40% va ser del 3,5%. La taxa estimada d'exacerbacions pulmonars també va ser menor en el grup TEZ/IVA (0,64 vs. 0,99 esdeveniments/any).
- En pacients heterozigots, TEZ/IVA va aconseguir una diferència mitjana de la setmana 4 i 8 en el canvi absolut en ppFEV1 del 6,8% (IC 95%: 5,7; 7,8;  $p < 0,0001$ ) davant de placebo i 2,1% (IC 95%: 1,2; 2,9;  $p < 0,0001$ ) davant d'IVA. En el grup de pacients amb FEV1 < 40% aquesta diferència va ser més baixa, de 4,4%.
- Respecte a la qualitat de vida, en pacients heterozigots, TEZ/IVA va obtenir una diferència pel que fa al CFQ-R d'11,1 punts (IC 95%: 8,7; 13,6;  $p < 0,0001$ ) respecte a placebo, considerada clínicament rellevant, si bé la durada de l'estudi és massa curta. En homozigots, va obtenir una diferència de 5,1 punts (IC 95%: 3,2; 7,0;  $p$  nominal < 0,0001).
- Pel que fa a la seguretat, no es van identificar nous riscos de l'addició de TEZ a IVA. Amb la combinació TEZ/IVA s'ha observat una taxa de discontinuacions o interrupcions del tractament per EA baixa i similar entre els grups, on les exacerbacions pulmonars van ser la causa més freqüent.
- Actualment, no es disposa de comparacions directes entre Orkambi® i Symkevi® en la indicació compartida i tampoc d'informació relacionada amb la seva intercanviabilitat.

**Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:**

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### Descripció del problema de salut<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

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,<sup>8,9</sup> recollides en la taula següent:

Mutació	Defecte	Conseqüència funcional	Exemple	Estratègia terapèutica
<b>I</b>	Síntesi proteïna CFTR	Expressió reduïda de CFTR	Gly542X	Corrector (atalurèn)
<b>II</b>	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)
<b>III</b>	Regulació de CFTR	Obertura del canal de CFTR reduïda/absent	Gly551Asp	Potenciador (ivacaftor)
<b>IV</b>	Conductància canal CFTR	Porus de CFTR perdut restringeix el moviment de clorur	Arg117His	Potenciador (ivacaftor)
<b>V</b>	Transcripció proteïna CFTR	Disminució de CFTR a la membrana cel·lular	3849 + 10 kb C → T	No hi ha dades
<b>VI</b>	Estabilitat de CFTR	Proteïna CFTR funcional però inestable a la superfície cel·lular	120del23	No hi ha dades
<b>VII</b>	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 malaltia<sup>10</sup>

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 així 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 tezacaftor/ivacaftor

Tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®)	
Laboratori	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Presentacions	Symkevi 100 mg/150 mg comprimits envernissats
Excipients de declaració obligatòria	Laurilsulfat de sodi Croscarmel·losa sòdica
Codi ATC	R07AX31
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització/finançament de la indicació	-
Condicions de dispensació	Ús hospitalari

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

#### Mecanisme d'acció

Tezacaftor (TEZ) 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.

Així doncs, la combinació terapèutica de TEZ/IVA pretén millorar la quantitat i funcionalitat de la proteïna CFTR.

#### Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (31.10.2018), en combinació amb ivacaftor en:

- pacients amb FQ de 12 anys i més, homozigots per a la mutació F508del, o
- heterozigots per a la mutació F508del, amb una de les següents mutacions en el gen regulador de la conductància transmembrana de la fibrosi quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G i 3849 + 10kbC → T.

FDA (02.02.2018) Symdeko®:

- pacients amb FQ de 12 anys i més, homozigots per a la mutació F508del, o
- heterozigots per a la mutació F508del, amb una de les següents mutacions en el gen regulador de la conductància transmembrana de la fibrosi quística (CFTR): P67L, R117C,

L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G i 3849 + 10kbC → T.

## Posologia i forma d'administració

La pauta recomanada consisteix en un comprimit de Symkevi® (TEZ 100 mg/IVA 150 mg), que es pren al matí, i un comprimit d'IVA 150 mg, que es pren a la tarda, aproximadament 12 hores després, amb aliments greixosos.

## Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No es requereix ajust de dosi específic per a aquest grup de població. Hi ha dades d'eficàcia i seguretat en un nombre limitat de pacients
<b>Pediatria</b>	No s'ha establert eficàcia ni seguretat en nens menors de 12 anys
<b>Insuficiència renal</b>	Si és lleu o moderada no cal ajustar la dosi. Es recomana precaució en aquells pacients amb insuficiència greu (aclarament creatinina ≤ 30 ml/min) o malaltia renal terminal
<b>Insuficiència hepàtica</b>	Si és lleu no requereix ajust de dosi. En cas d'insuficiència moderada es recomana suprimir la dosi de la tarda d'ivacaftor (dosi diària total de 100 mg de TEZ/150 mg d'IVA). En cas d'insuficiència greu, no es recomana l'ús de Symkevi®, llevat que el benefici superi el risc; en aquest cas, es recomana suprimir la dosi de la tarda d'ivacaftor i iniciar amb TEZ 100 mg/150 mg d'IVA i ampliar l'interval segons resposta i tolerabilitat
<b>Embaràs i lactància</b>	Les dades sobre l'ús de Symkevi en dones embarassades són molt limitades, com a mesura de precaució és preferible evitar-ne l'ús Es desconeix si el TEZ i/o l'IVA i els seus metabòlits s'excreten en llet materna, per tant, s'ha de decidir interrompre la lactància o el tractament valorant el balanç benefici-risc

## Dades farmacocinètiques

Pel que fa a l'absorció de TEZ i IVA, aquesta va augmentar aproximadament 3 vegades quan es van administrar amb aliments amb contingut greixós respecte de les condicions de dejuni. D'aquí que s'hagin administrar amb aliments que contenen greix.

Ambdós fàrmacs presenten una alta unió a proteïnes plasmàtiques del voltant d'un 99%, es metabolitzen principalment a través del sistema microsòmic hepàtic (CYP3A4 i CYP3A5, fonamentalment), i s'eliminen a través de la femta, principalment, amb només un 13% d'excreció renal.

## 4. Evidència disponible<sup>6</sup>

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

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de TEZ/IVA per al tractament de pacients amb fibrosi quística, prové de 2 estudis pivot fase 3 i 3 estudis de suport/extensió.

Estudis pivot:



En pacients **homozigots** per a la mutació F508del:

- Estudi 106/EVOLVE (NCT02347657):<sup>12</sup> respecte de placebo, 24 setmanes de durada.

En pacients **heterozigots** per a la mutació F508del amb una segona mutació en el gen regulador de la CFTR, predit que tingui funció residual:

- Estudi 108/EXPAND (NCT02392234):<sup>13</sup> respecte de placebo i ivacaftor en monoteràpia, 8 setmanes de durada.

Estudis d'extensió:

- Estudi 110/EXTEND (NCT02565914): obert, d'extensió dels estudis 103, 106, 107, 108, 109 i 111.

Addicionalment, s'ha identificat 1 revisió sistemàtica a la Cochrane.<sup>14</sup>

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

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### Assaigs clínics

#### Característiques principals dels assaigs

Els estudis pivot 106 i 108, són estudis fase III, aleatoritzats, multicèntrics, de cegament doble i controlats amb placebo que tenen per objectiu avaluar l'eficàcia de TEZ/IVA en nens  $\geq 12$  anys. El primer va seguir durant 24 setmanes a pacients amb FQ homozigots per a la mutació F508del en el gen CFTR, mentre que l'estudi 108 inclou pacients heterozigots per a la mateixa mutació amb un seguiment de 8 setmanes.

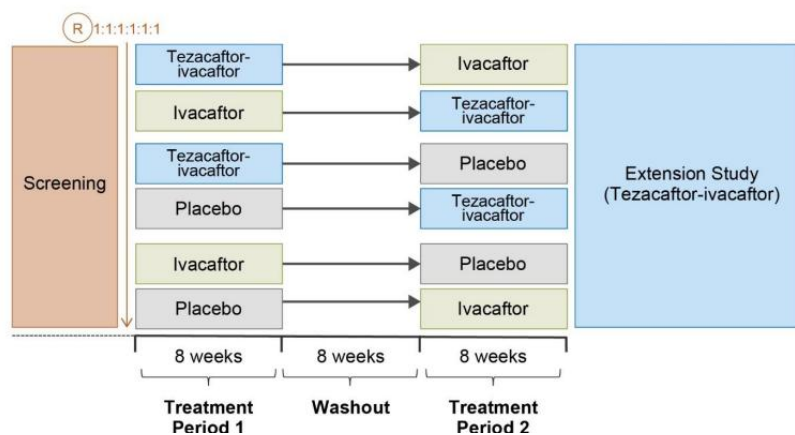
**Taula 3. Característiques dels estudis pivot 106 (homozigots) i 108 (heterozigots)**

Estudi	Estudi 106 (genotip F/F)	Estudi 108 (genotip F/Rf)
<b>Disseny</b>	Fase III, aleatoritzat (1:1), grup paral·lel, doble cegament, multicèntric i controlat amb placebo	Fase III, aleatoritzat (1:1:1:1:1), doble cegament, multicèntric, 2 períodes, creuat incomplet i controlat amb placebo
<b>Nombre de pacients</b>	510	248
<b> criteris d'estratificació</b>	Edat (<18 anys vs. $\geq 18$ anys), sexe, %FEV1 predit (<70 vs. $\geq 70$ )	Edat (< 18 anys vs. $\geq 18$ anys), sexe, %FEV1 predit (< 70 vs. $\geq 70$ ), tipus de mutació en el segon al·lel de CFTR (classe V vs. classes II-IV)
<b> criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq</math> edat 12 anys</li> <li>- diagnòstic de FQ confirmat definit per clorurs a la suor <math>\geq 60</math> mmol/L (estudi 106) i presència de malaltia sinopulmonar si clorurs a la suor &lt; 60 mmol/L (estudi 108)</li> <li>- homozigots per la mutació F508del confirmat amb genotip (estudi 106)</li> <li>- heterozigots per la mutació F508del (estudi 108)</li> <li>- FEV1 <math>\geq 40\%</math> i <math>\leq 90\%</math> del normal predit</li> </ul>	
<b> criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- colonització per organismes associats amb un declivi més ràpid de la funció pulmonar (ex. <i>Burkholderia cenopacia</i>, <i>Mycobacterium abscessos</i>, <i>Burkholderia dolosa</i>)</li> <li>- infeccions respiratòries agudes tant de la via alta com baixa, presència d'exacerbació pulmonar o canvi del tractament (inclosos els antibiòtics)</li> </ul>	

	durant les quatre setmanes prèvies a l'inici de l'estudi <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECG de 12 derivacions amb QTc &gt; 450 mseg</li> <li>- anormalitat en la funció hepàtica definida com <math>\geq 2</math> valors alterats: AST, ALT, GGT, FA, 3 vegades superior al límit de la normalitat (LSN) o bilirubina total <math>\geq 2</math> LSN</li> <li>- anormalitat en la funció hepàtica definida com ALT o AST <math>\geq 5</math> LSN</li> <li>- anormalitats en la funció renal definida com a GFR <math>\leq 50</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> en pacients &gt; 18 anys i <math>\leq 45</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> en pacients entre 12 i 17 anys</li> </ul>	
<b>Durada</b>	24 setmanes	8 setmanes
<b>Grup intervenció</b>	TEZ/IVA 100/150 mg + IVA 150 mg	TEZ/IVA 100/150 mg + IVA 150 mg IVA 150 mg/12 h
<b>Grup control</b>	Placebo	Placebo
<b>Càlcul de la mida mostral</b>	Assumint una DE del 8% en cada grup, una mida mostral de 220 pacients en cada grup de tractament havia de tenir almenys un 90% de potència per detectar una diferència del 2,5% ppFEV1 entre els grups de tractament utilitzant un nivell de significació de dues cares de 0,05. L'estudi es va potenciar per la variable primària (canvi absolut en ppFEV1) i la secundària (risc relatiu de PEx)	Assumint una DE del 7%, es van necessitar 30 pacients per a cada seqüència per detectar una diferència del 3% entre TEZ/IVA i placebo, quan es van comparar els valors mitjans de la variable primària, amb una potència del 90% i un nivell de significació de dues cares de 0,05
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	Canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 respecte el basal ITTm	

AST: aspartat aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; TFG: taxa de filtrat glomerular; TEZ: tezacaftor; LUM: lumacaftor; LCI: index d'aclariment pulmonar.

Aquesta figura mostra la seqüència d'aleatorització dels pacients heterozigots (F/R) (gràfic obtingut del material suplementari de l'estudi 108):



## Variabls utilitzades als assaigs

La variable principal utilitzada als estudis pivot va ser el canvi absolut del percentatge del valor predit FEV1.

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'ha 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 4. Variables utilitzades als assaigs**

<b>Variable principal</b>	<b>Comentaris</b>
<b>Canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 (ppFEV1)</b>	Canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 a la setmana 24 respecte al basal (estudi 106); el mitjà a la setmana 4 i 8 (estudi 108). El llindar predefinit al protocol va ser 2,5-3%
<b>Variabels secundàries rellevants</b>	<b>Comentaris</b>
<b>Canvi relatiu del FEV1 (ppFEV1)</b>	Canvi relatiu del FEV1 a les setmanes 24 respecte al valor basal (estudi 106); el mitjà a la setmana 4 i 8 (estudi 108)
<b>Canvi absolut de l'índex de massa corporal (IMC)</b>	Canvi absolut de l'índex de massa corporal (IMC) a la setmana 24 respecte al valor basal. Permet valorar l'estat nutricional, greument afectat en aquests pacients
<b>Canvi absolut de la puntuació del qüestionari de fibrosi quística revisat (CFQ-R)</b>	Canvi absolut de la puntuació del qüestionari de fibrosi quística revisat (CFQ-R) a la setmana 24 respecte al valor basal. Es van utilitzar fins a 3 versions del qüestionari per a nens de 12-13 anys, adolescents-adults i un altre per a pares i cuidadors. 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
<b>Nombre d'exacerbacions pulmonars (EP)</b>	Nombre d'exacerbacions pulmonars durant les 24 setmanes de tractament. Les EP es relacionen amb una pèrdua irreversible de la funció pulmonar i, en conseqüència, menor supervivència <sup>15,16,17</sup>

## Característiques dels pacients inclosos

Les característiques basals dels pacients estaven ben balancejades entre els grups i van ser similars en els estudis 106 i 108. En l'estudi 106, els pacients van ser més joves (26,3 vs. 34,8 anys), van tenir valors més alts de clorur a la suor (100,9 vs. 69,9 anys), IMC més baix (21,04 vs. 24,22 kg/m<sup>2</sup>) i un ús més alt d'antibiòtics (58,7% vs. 31,2%). L'explicació a aquest fet és que la mostra de l'estudi 106 només inclou pacients homozigots, que presenten una progressió més ràpida de la malaltia que les formes heterozigotes (estudi 108).

En l'estudi 106, el nombre de pacients obesos i desnodrits (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) va ser similar entre els grups, amb aproximadament un 30% del total de pacients desnodrits (70% entre els adolescents). Cal destacar que hi havia insuficiència pancreàtica en el 98% dels pacients, 97% dels quals rebien tractament substitutiu amb enzims pancreàtics.

En l'estudi 108, un 13,5% dels pacients presentaven insuficiència pancreàtica exocrina (elastasa fecal-1 < 200 microgram/g) i un 30% rebien enzims pancreàtics. D'aquest cal destacar que va haver més dones que homes en els grups PBO i TEZ/IVA comparat amb IVA, on aquest desequilibri va ser menor. Un total de 23 pacients tenien un valor basal de clorur a la suor normal amb malaltia sinopulmonar present.

**Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos als estudis pivot**

Estudis	106		108		
	PBO (N = 256)	TEZ/IVA (N = 248)	PBO (N = 80)	IVA (N = 81)	TEZ/IVA (N = 83)
<b>Edat, anys</b>	25,7	26,9	32,6	36,3	35,6
<b>Dones, %</b>	48,8	48,8	57,5	49,4	57,8
<b>%FEV1 basal, mitjana</b>	60,4	59,6	62,1	62,8	61,8
<b>Clorur a la suor basal, mmol/L</b>	100,5	101,3	70,7	74,9	64,1
<b>IMC, mitjana</b>	21,12	20,96	24,56	24,51	23,61
<b>% pacients amb ús de teràpies per al tractament simptomàtic de la FQ</b>					
<b>Broncodilatadors</b>	91,4	89,5	88,8	84,0	89,2
<b>Dornasa alfa</b>	72,3	66,5	67,5	60,5	56,6
<b>Antibiòtics inhalats</b>	62,5	54,8	28,8	33,3	31,3
<b>Azitromicina</b>	55,1	54,4	47,5	38,3	38,6
<b>Solució salina hipertònica</b>	52,0	50,8	48,8	44,4	51,8
<b>Glucocorticoides inhalats</b>	63,3	56,0	56,3	59,3	60,2

## Resultats

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

**Taula 6. Resultats de l'estudi 106 en nens  $\geq 12$  anys i homozigots per a la mutació F508del**

<b>VARIABLE PRIMÀRIA</b>	
<b>Canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 a la setmana 24</b>	
PBO, LSM (IC 95%)	-0,6 (-1,3; 0,0)
TEZ/IVA, LSM (IC 95%)	3,4 (2,7; 4,0)
Diferència (IC 95%)	4,0 (3,1; 4,8)
P	< 0,0001
<b>VARIABLES SECUNDÀRIES CLAU en ordre jeràrquic</b>	
<b>Canvi relatiu mitjà del FEV1 a la setmana 24</b>	
PBO, % (IC 95%)	-0,5 (-1,7; 0,6)
TEZ/IVA, % (IC 95%)	6,3 (5,1; 7,4)
Diferència (IC 95%)	6,8 (5,3; 8,3)
P	< 0,0001
<b>Nombre d'exacerbacions pulmonars a la setmana 24</b>	
PBO, n (esdeveniments/any)	122 (0,97)
TEZ/IVA, n (esdeveniments/any)	78 (0,64)
Reducció taxa (IC 95%)	0,65 (0,48; 0,88)
P	0,0054
<b>Canvi absolut de l'índex de massa corporal a la setmana 24</b>	
PBO, LSM (IC 95%)	0,12 (0,03; 0,22)

TEZ/IVA, LSM (IC 95%)	0,18 (0,08; 0,28)
Diferència (IC 95%)	0,06 (-0,08; 0,19)
P	0,4127
<b>Canvi absolut de la puntuació del qüestionari de fibrosi quística revisat a la setmana 24</b>	
PBO, LSM (IC 95%)	-0,1 (-1,6; 1,4)
TEZ/IVA, LSM (IC 95%)	5,0 (3,5; 6,5)
Diferència (IC 95%)	5,1 (3,2; 7,0)
P	N/A*

FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; IC: interval de confiança; IVA: ivacaftor; TEZ: tezacaftor; N/A: no aplica; PBO: placebo; LSM: *least square mean*. \*L'anàlisi jeràrquica es va parar després d'assolir un valor no significatiu per a la variable IMC.

TEZ/IVA (n = 510) va aconseguir una diferència en el canvi absolut en ppFEV1 a la setmana 24 igual a 4% (IC 95%: 3,1; 4,8; p < 0,0001) davant de placebo, que ja es va observar el dia 15 i es va mantenir i acusar amb el temps per una disminució gradual de -1,3% en el grup placebo. La diferència més baixa en la variable principal ppFEV1 de 3,5% es va detectar en el grup de pacients amb FEV1 < 40% i en les dones. La taxa estimada d'exacerbacions pulmonars també va ser menor en el grup TEZ/IVA (0,64 vs. 0,99 esdeveniments/any).

**Taula 7. Resultats del estudi 108 en nens ≥ 12 anys i heterozigots per a la mutació F508del**

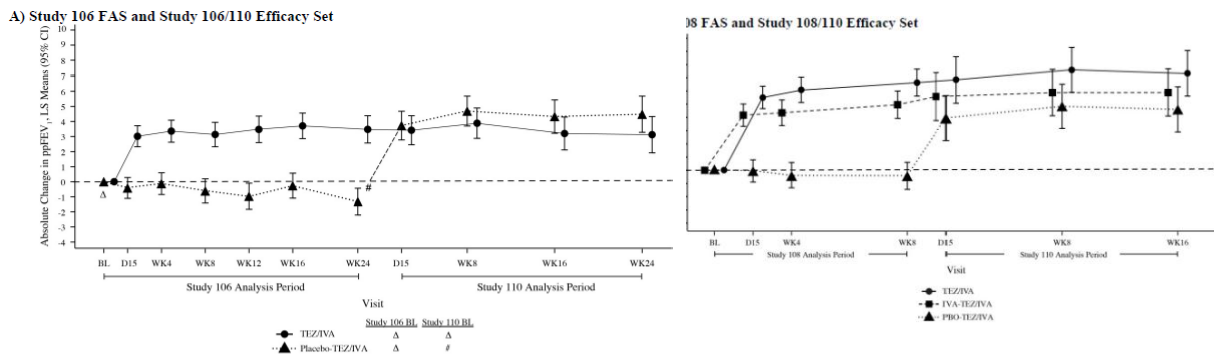
<b>VARIABLE PRIMÀRIA</b>	
<b>Canvi absolut del percentatge del valor predit de FEV1 a la setmana 4 i 8</b>	
PBO, LSM (IC 95%)	-0,3 (-1,2; 0,6)
IVA, LSM (IC 95%)	4,4 (3,5; 5,3)
TEZ/IVA, LSM (IC 95%)	6,5 (5,6; 7,3)
Diferència (IC 95%) vs. PBO; P	6,8 (5,7; 7,8); < 0,0001
Diferència (IC 95%) vs. IVA; P	2,1 (1,2; 2,9); < 0,0001
<b>VARIABLE SECUNDÀRIA CLAU</b>	
<b>Canvi absolut de la puntuació del qüestionari de fibrosi quística revisat a la setmana 4 i 8</b>	
PBO, LSM (IC 95%)	-1,0 (-2,9; 1,0)
IVA, LSM (IC 95%)	8,7 (6,8; 10,7)
TEZ/IVA, LSM (IC 95%)	10,1 (8,2; 12,1)
Diferència (IC 95%) vs. PBO; P	11,1 (8,7; 13,6); < 0,0001
Diferència (IC 95%) vs. IVA; P	1,4 (-1,0; 3,9); 0,2578

FEV1: volum expiratori forçat en el primer segon; IC: interval de confiança; IVA: ivacaftor; TEZ: tezacaftor; PBO: placebo; LSM: *least square mean*.

TEZ/IVA (n = 162) va aconseguir una diferència en el canvi absolut en ppFEV1 mitjana de la setmana 4 i 8 igual a 6,8% (IC 95%: 5,7; 7,8; p < 0,0001) davant de placebo. Davant d'IVA (n = 157) aquesta diferència va ser de 2,1% (IC 95%: 1,2; 2,9; p < 0,0001) a favor de TEZ/IVA. La diferència més baixa en la variable principal ppFEV1 de 4,4% es va detectar en el grup de pacients amb FEV1 < 40%.

A continuació es mostren els resultats preliminars de l'estudi d'extensió 110 per a pacients homozigots i heterozigots, per a la variable principal ppFEV1, fins a 48 i 24 setmanes de seguiment, respectivament:

**Figura 1. Resultats de la variable principal de l'estudi d'extensió 110 (gràfics obtinguts de l'EPAR)**



## 6. Avaluació de la seguretat

### Esdeveniments adversos

La seguretat de TEZ/IVA ha estat avaluada en 1.001 pacients en els estudis fase 3 controlats amb placebo 106, 108 i 107. L'exposició mitjana al fàrmac va ser de 16 setmanes, si bé hi ha dades de 48 setmanes o més de tractament en 326 pacients.

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

- Molt freqüents: nasofaringitis, cefalea, marejos, congestió nasal, dispnea, tos productiva, expectoració augmentada, dolor abdominal, bacteris en l'esput, diarrea i nàusees.
- Freqüents: infecció de les vies respiratòries altes, 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 i bony a la mama.

### Esdeveniments adversos més freqüents

En els estudis, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 82,3% en el grup de TEZ/IVA comparat amb 86,9% en el grup control. Els EA més freqüents es mostren a la taula 7.

**Taula 8. Resultats de seguretat dels estudis fase 3**

Esdeveniment advers (EA)	Placebo N = 505 n (%)	TEZ/IVA N = 496 n (%)
Exacerbació pulmonar infecciosa	153 (30,3)	117 (23,6)
Tos	141 (27,9)	108 (21,8)
Cefalea	57 (11,3)	68 (13,7)
Nasofaringitis	49 (9,7)	57 (11,5)
Increment producció esput	65 (12,9)	57 (11,5)

Hemoptisis	56 (11,1)	48 (9,7)
Pirèxia	49 (9,7)	41 (8,3)
Fatiga	51 (10,1)	38 (7,7)
Nàusees	34 (6,7)	38 (7,7)
Dolor orofaringi	44 (8,7)	36 (7,3)
Diarrea	34 (6,7)	31 (6,3)
Dispnea	36 (7,1)	30 (6,0)
Dolor abdominal	34 (6,7)	29 (5,8)
Congestió nasal	28 (5,5)	24 (4,8)

## Esdeveniments adversos greus

La incidència d'EA greus va ser més elevada en el grup placebo (14,9%) que en els grups de tractament actiu (10,1%). Les únics EA greus amb una freqüència  $\geq 1\%$  en qualsevol grup van ser les exacerbacions pulmonars (6,7% TEZ/IVA vs. 10,3% PBO) i l'hemoptisi (1% vs. 1,2%).

## Morts

No s'ha reportat cap mort dins el programa de desenvolupament del fàrmac.

## Discontinuations per esdeveniments adversos

La taxa d'EA que va conduir a la suspensió del tractament va ser baixa i equilibrada entre els grups (2% PBO vs. 1,6% TEZ/IVA). El dolor abdominal va ser l'únic EA que es va notificar en almenys 2 pacients (0,4%) i que va derivar en la suspensió de TEZ/IVA.

## Altres esdeveniments adversos d'interès

Els EA de tipus hepàtic com l'elevació dels enzims hepàtics va ser baix i similar entre els grups (3,6% PBO vs. 3,4% TEZ/IVA). L'elevació de transaminases va ser sempre lleu o moderada i va derivar en la discontinuació del tractament en 0,4% i 0,2% dels pacients en el grup PBO i TEZ/IVA, respectivament.

El declivi en el percentatge de ppFEV1 que es va observar en alguns pacients després de l'administració de LUM/IVA no es va observar amb TEZ/IVA. De fet, la incidència d'EA respiratoris va ser més baix en el grup TEZ/IVA comparat amb PBO (11,3% vs. 14,7%).

## 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:

- 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 el LSN).

- Insuficiència renal greu.
- Es recomana realitzar exploracions oftalmològiques basals i de seguiment en els pacients pediàtrics que inicien el tractament amb TEZ/IVA per no poder descartar risc de cataractes associat a ivacaftor.
- No es recomana iniciar TEZ/IVA en pacients trasplantats o amb mutació en l'altre al·lel diferent de les especificades per falta de dades.

Interaccions:

- L'exposició a TEZ/IVA es pot reduir per l'ús concomitant d'inductors de CYP3A, potencialment reduint l'eficàcia de Symkevi® i ivacaftor. Per tant, no es recomana la coadministració amb inductors forts del CYP3A (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoïna i hipèric).
- La dosi de TEZ/IVA i ivacaftor s'ha d'ajustar quan s'utilitzi de forma conjunta amb inhibidors del CYP3A forts (ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telitromicina i claritromicina) o moderats (fluconazole i eritromicina).

## Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos inclou els riscos importants considerats rellevants següents: l'ús concomitant amb un inhibidor o inductor potent de CYP3A, cataractes i hepatotoxicitat (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en l'embaràs, lactància, ppFEV1 < 40, seguretat a llarg termini i en pacients amb insuficiència hepàtica greu.

A més, com a part del Pla de gestió de riscos de TEZ/IVA s'estan duent a terme els assaigs clínics 110 i 117. Tots ells avaluaran el seu patró d'ús, així com la seva eficàcia i seguretat a llarg termini; els resultats s'esperen per a 2020-2023.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'eficàcia i seguretat de TEZ/IVA es va avaluar, principalment, en 3 assaigs clínics de fase 3: els estudis pivot 106 i 108, que inclouen pacients homozigots i heterozigots amb funció residual, respectivament, i l'estudi d'extensió 110, que recull els pacients de tots els estudis previs amb un disseny obert d'un sol braç. La resta d'assaigs van ser aleatoritzats, controlats amb placebo i, en el cas de l'estudi 108, també amb IVA.

En el moment de l'inici de l'assaig cap modulador de CFTR estava autoritzat, de manera que el placebo era l'únic comparador possible. El control amb IVA va permetre avaluar la contribució de TEZ a IVA. Ara bé, no queda clar perquè TEZ/IVA no es va comparar amb TEZ en monoteràpia. L'EMA estableix que per a l'ús racional d'una combinació amb dosi fixa seria necessari demostrar que la combinació és millor que la monoteràpia i l'assaig fase 2 no va demostrar consistentment la superioritat de TEZ/IVA davant de TEZ, per la qual cosa no queda clar el benefici de l'addició



d'IVA al tractament amb TEZ, malgrat que hi ha consistència en la resposta FEV1 entre els diversos estudis fase 2 i 3.

Els criteris d'inclusió i exclusió van ser similars entre els estudis i coherents amb els riscos identificats amb anterioritat d'IVA i LUM/IVA. La durada de 24 setmanes de l'estudi 106 es va considerar apropiada segons la guia de l'EMA. En canvi, l'estudi 108 es va considerar curt, amb una durada del tractament de 8 setmanes. No obstant això, està en marxa l'estudi 110 el qual aportarà dades a llarg termini.

La variable primària utilitzada en els dos assajos pivot 106 i 108, 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<sup>18</sup> 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.

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 aquest sentit, 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.<sup>19</sup> Els resultats obtinguts amb el tractament TEZ/IVA és de 4% i 6,8% en homozigots i heterozigots, respectivament; si tenim en compte els valors prèviament esmentats i que en el disseny dels estudis el valor utilitzat per establir el poder estadístic per detectar la diferència absoluta de FEV1 respecte a la teràpia habitual era del 2,5% i 3%, respectivament, els resultats obtinguts es podrien considerar rellevants en pacients amb la mutació de classe II. Cal considerar però 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 (10,6%; IC95% 8,6; 12,6).

Les variables secundàries clau es consideren adequades i inclouen la més important des d'un punt de vista clínic, el nombre d'exacerbacions pulmonars durant les 24 setmanes de tractament, que s'ha 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 variable utilitzada per mesurar la qualitat de vida va ser el qüestionari CFQ-R, que ajuda a monitorar la percepció del pacient sobre el benefici del tractament utilitzant variables com la tos durant el dia i la nit, la presència de moc i la facilitat de respirar. Hi ha un llindar de rellevància clínica per a FQ que estableix una diferència mínima de 4 punts.<sup>20</sup>

Cal esmentar que hi ha 8 esmenes en el protocol de l'estudi 108, de les quals es destaca l'eliminació de l'anàlisi estadística de la comparació TEZ/IVA davant d'IVA. Aquest canvi es pot considerar acceptable si es té en consideració que cap de les mutacions proposades per al tractament amb TEZ/IVA està actualment registrada per al tractament amb IVA.

### En pacients homozigots:

Els valors de l'estudi d'extensió 110 s'exposen com la diferència respecte als valors del final de l'estudi 106.

Al final de l'estudi 106, la diferència del canvi absolut del percentatge de ppFEV1 va ser de 4,0% (IC95% 3,1; 4,8) de TEZ/IVA respecte PBO. A la setmana 24 de l'estudi 110 (un total de 48 setmanes de tractament), el canvi absolut mitjà de ppFEV1 respecte al basal en el grup PBO-TEZ/IVA va ser de 4,2% i en el grup de TEZ/IVA va ser de -0,2%, pel que els resultats de seguiment són consistents amb l'estudi pivot, ja que els canvis en la variable principal d'eficàcia es mantenen. En adolescents, aquests valors van ser de -0,8% i 5,3% per a TEZ/IVA i PBO-TEZ/IVA, respectivament. El resultat obtingut en la variable secundària canvi relatiu del FEV1 dona suport al resultat obtingut en la variable principal.

Respecte a les variables secundàries claus, la taxa de reducció d'exacerbacions pulmonars de 35,3% va ser estadísticament significativa i es considera clínicament rellevant. Cal destacar que l'estudi 106 tenia potència per detectar diferències en la variable principal, però també en aquesta variable secundària clau per la seva rellevància clínica. En aquests sentit, a l'estudi d'extensió 110 a la setmana 24, la taxa anual d'exacerbacions per any va ser de 0,65 (IC95% 0,52; 0,80) i 0,72 (IC95% 0,60; 0,87) en PBO-TEZ/IVA i TEZ/IVA, respectivament. També va ser favorable per a TEZ/IVA la variable temps fins a la primera exacerbació pulmonar requerint antibiòtic endovenós (HR = 0,55; p = 0,008) i el nombre d'hospitalitzacions planejades i no planejades. El canvi absolut de l'índex de massa corporal va ser major al grup de TEZ/IVA davant de placebo (0,18 vs. 0,12 kg/m<sup>2</sup>), però la diferència no va ser estadísticament significativa (LMS = 0,06 [IC 95%: -0,08;0,19]; p = 0,4127), per la qual cosa l'anàlisi jeràrquica es va parar. Aquesta diferència de l'IMC es va mantenir a l'estudi d'extensió 110 a les 24 setmanes. Pel grup PBO-TEZ/IVA el canvi va ser de 0,23 Kg/m<sup>2</sup> i pel grup de TEZ/IVA va ser de 0,00 Kg/m<sup>2</sup>. En adolescents, l'estudi 110 va mostrar un canvi absolut de l'IMC de 0,10 i -0,04 en els grups PBO-TEZ/IVA i TEZ/IVA, respectivament. Respecte a la qualitat de vida, TEZ/IVA va obtenir una diferència favorable pel que fa al CFQ-R de 5,1 punts (IC 95%: 3,2; 7,0; p nominal < 0,0001) respecte a placebo. Aquesta diferència es va mantenir a l'estudi d'extensió a la setmana 24, on el canvi en CFQ-R va ser de 3,3 punts en el grup de PBO-TEZ/IVA i de 0,4 punts en el grup de TEZ/IVA.

La reducció del clorur a la suor com a paràmetre farmacodinàmic per mesurar l'activitat del modulador de CFTR va mostrar una reducció de -9,9 davant 0,2 en el grup placebo. Davant del valor basal de clorur a la suor de 100 mmol/L en pacients homozigots, la reducció és modesta, però s'ha vist que les mutacions que cursen amb funció residual i que tenen valors de clorur a la suor un 10% més baixos que mutacions més greus tenen millor pronòstic, de manera que l'EMA considera rellevant aquesta reducció.

### En pacients heterozigots:

Els valors de l'estudi d'extensió 110 s'exposen com la diferència respecte als valors del final de l'estudi 108

Al final de l'estudi 108, la diferència del canvi absolut del percentatge de ppFEV1 va ser de 11,1 (IC95% 9,7; 13,6); de TEZ/IVA respecte a PBO, i de 1,4 (CI95% -1,0; 3,9); de IVA respecte a placebo. Els resultats de la segona anàlisi intermèdia de l'estudi d'extensió 110 a la setmana 16 van mostrar una diferència de ppFEV1 de 4,9% en PBO-TEZ/IVA, 2,4% en IVA-TEZ/IVA i de 0,0% en TEZ/IVA, pel que els resultats de seguiment són consistents amb l'estudi pivot.

Respecte a les variables secundàries claus de l'estudi 108, TEZ/IVA va obtenir una diferència pel que fa al CFQ-R d'11,1 punts (IC 95%: 8,7; 13,6) respecte a placebo i de 10,1 punts (IC 95%: 8,2; 12,1) respecte al basal, tots dos estadísticament significatius i clínicament rellevants en superar el llindar de 4 punts. El percentatge de pacients que van superar aquest llindar va ser superior amb TEZ/IVA i IVA comparat amb PBO (65,2 vs. 58,3 vs. 32,9%, respectivament). Aquestes diferències van créixer en 8,8 punts en PBO-TEZ/IVA, 3,9 punts en IVA-TEZ/IVA i 4,4 punts en TEZ/IVA a la setmana 16 de l'estudi d'extensió 110. Els canvis absoluts per clor a la suor i IMC també van donar suport a TEZ/IVA (-9,5 mmol/L i 0,34 kg/m<sup>2</sup>). A l'estudi 100, el canvi en IMC va ser de 0,35kg/m<sup>2</sup> en PBO-TEZ/IVA, 0,15 kg/m<sup>2</sup> en IVA-TEZ/IVA i 0,54kg/m<sup>2</sup> en el grup de TEZ/IVA. Si bé les exacerbacions pulmonars van ser menys freqüents en els pacients tractats amb TEZ/IVA i IVA davant PBO (6,8 vs. 5,8 vs. 11,8%) amb una taxa d'EP de 0,34 vs. 0,29 vs. 0,63 esdeveniments/any. Aquesta taxa va ser de 0,38 vs. 0,26 vs. 0,22 EP/any a la setmana 16 de l'estudi 110, més baixa que l'observada al grup PBO en l'estudi 108, però la durada de l'estudi no és suficient per extreure conclusions referent a això.

D'altra banda, l'estudi 108 no va recollir l'estatus de malaltia pulmonar crònica per *P.aeruginosa*, per la qual cosa l'anàlisi de subgrups per colonització no reflecteix amb precisió l'efecte de TEZ/IVA en aquest sentit.

### En general:

Pel que fa als pacients d'edat superior a 65 anys, tan sols es van incloure 6 pacients, tots en l'estudi 108. Aquest nombre tan baix de pacients es correlaciona amb la història natural de la malaltia, amb l'esperança de vida escurçada, i el millor pronòstic observat per a la mutació F508del i un segon al·lel amb funció residual. Manquen, per tant, dades d'eficàcia i seguretat en aquest subgrup de població, així com en pacients amb FEV1 < 40pp o > 90pp, trasplantats, entre altres, a causa d'una baixa o nul·la representació en els estudis. Cal emfatitzar que encara no es disposa de dades sobre l'impacte d'aquests tractaments sobre el temps fins al requeriment de trasplantament. A més, hi ha dades que suggereixen una pèrdua de l'efecte en la millora de ppFEV1 obtinguda al llarg de 4 setmanes de tractament després d'1-4 setmanes de la discontinuació de TEZ/IVA, per la qual cosa són necessaris estudis a llarg termini que garanteixin el manteniment de l'eficàcia, sobretot, tenint en compte que es tracta d'un tractament crònic i que, en el cas de pacients heterozigots, l'estudi pivot té una durada massa curta, de 8 setmanes,

encara que es disposi de dades d'un estudi d'extensió de 24 setmanes, de manera que la interpretació dels resultats exigeix cautela.

Respecte a la seguretat, no es van identificar nous riscos de l'addició de TEZ a IVA. La combinació TEZ/IVA va ser ben tolerada amb una taxa d'EA portant a la discontinuació (1,6% TEZ/IVA vs. 2% PBO) o interrupció (2,4 vs. 3,6%) del tractament baixa i similar entre els grups. Les EP van ser la causa més freqüent. No es van detectar diferències rellevants entre els pacients adults i adolescents, tampoc en els 6 pacients  $\geq 65$  anys (4 tractats amb TEZ/IVA), si bé aquest últim no és valorable. Tampoc es van observar els esdeveniments respiratoris observats amb LUM/IVA, ni tan sols en pacients amb FEV1 basal inferior a 40pp com el declivi postdosi. Per tant, sembla més segur que la combinació LUM/IVA, també des del punt de vista d'interaccions amb altres fàrmacs doncs, entre d'altres, permetria l'ús concomitant amb anticonceptius, a diferència de LUM/IVA.

Actualment, no es disposa de comparacions directes entre Orkambi® i Symkevi® en la indicació compartida i tampoc d'informació relacionada amb la intercanviabilitat entre els dos fàrmacs, tan sols una revisió sistemàtica de la Cochrane<sup>21</sup> que els compara 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.

## 8. Àrea econòmica

### Cost del tractament

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb TEZ/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 tezacaftor / ivacaftor**

<b>Presentació</b>	Tezacaftor 100mg / Ivacaftor 150mg; 28 comp Ivacaftor 150mg; 28 comp
<b>Preu envàs / Preu unitari†</b>	TEZ/IVA: 7084,5 € / envàs; 253 € / unitat IVA: 7084,5 € / envàs; 253 € / unitat
<b>Posologia</b>	TEZ/IVA: 1 comprimit / 24h (matí)

	IVA: 1 comprimit / 24h (nit)
<b>Cost dia</b>	506 € / dia
<b>Cost tractament anual</b>	184.704 € / any

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), gener 2020 PVL + IVA4% - RD 4%

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

Estimació de la població diana

**Taula 10. Estimació de la població diana**

Estimació de pacients amb FQ ≥ 12 anys <u>homozigots</u> per a la mutació F508del		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any		
<b>0. Població de referència (habitants)</b>		7.543.825
<b>A. Població amb FQ</b>	0,546/10.000 (a)	412
<b>B. Població amb FQ homozigots per a la mutació F508del</b>	28% (b)	115
<b>C. POBLACIO DIANA. Població amb FQ homozigots per a la mutació F508del ≥ 12 anys</b>	66% (c)	76
<p><sup>a</sup> Zolin A, McKone EF, van Rens J, et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. European Cystic Fibrosis Society. 2013.  <sup>b,c</sup> SAP. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. 2014.</p>		
Estimació de pacients amb FQ ≥ 12 anys <u>heterozigots</u> per a la mutació F508del amb una segona mutació en el gen regulador de la CFTR, d'entre les següents: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G i 3849 + 10kbC → T.		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any		
<b>0. Població de referència (habitants)</b>		7.600.267*
<b>A. Població amb FQ</b>	0,546/10.000 (a)	415
<b>B. Població amb FQ heterozigots per a la mutació F508del</b>	48% (b)	198
<b>C. Població amb FQ heterozigots per a la mutació F508del ≥ 12 anys</b>	66% (c)	130
<b>D. Població amb FQ heterozigots per a la mutació F508del ≥ 12 anys amb una segona mutació amb funció residual en el gen regulador de la CFTR</b>	9% (d)	12
<p>* Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat).  <sup>a</sup> Zolin A, McKone EF, van Rens J, et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. European Cystic Fibrosis Society. 2013.  <sup>b,c</sup> SAP. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. 2014.  <sup>d</sup> EPAR Symkevi 2018.</p>		

---

La població diana de candidats al tractament amb FQ, en pacients  $\geq 12$  anys homozigots per a la mutació F508del i heterozigots amb una segona mutació en el gen regulador de la CFTR amb funció residual en l'àmbit de Catalunya s'estima que seria de 76 i 12 pacients, respectivament; en total, 88 pacients aproximadament. En aquest context, l'impacte pressupostari anual de tractar 88 pacients seria de 16.253.951 €.

## Annex. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Cap de les guies actualment publicades (guies de pràctica clínica de la societat americana de FQ i guies europees publicades el 2018) ni el tractat de FQ espanyol del 2012 recomanen Symkevi®, ja que l'autorització del fàrmac va ser posterior.

### Informe de posicionament terapèutic

Recomana el tractament amb Symkevi® en pacients adolescent de 12 anys d'edat o superior i adults homozigots per a la mutació F508del. Malgrat que no s'ha realitzat una comparació directe entre Orkambi® i Symkevi®, l'evidència disponible semblaria indicar l'obtenció de millors resultats i millor tolerabilitat per Symkevi®.

Per pacients heterozigots destaca que la progressió de la malaltia és més lenta que en els pacients homozigots, malgrat això, existeixen pacients conclou que aquells pacients que presenten una malaltia més greu se'n podrien beneficiar.

### Avaluacions d'altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre Symkevi®

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Anglaterra	09.08.2018: avaluació suspesa per no haver presentat el laboratori cap prova d'evidència pel que fa al seu cost-efectivitat per a la seva valoració
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Escòcia	05.07.2019: No recomana la seva utilització al NHS escocès atès que els costos en relació als beneficis clínics no estava suficientment justificada.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	No avaluat
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	No avaluat

## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> European cystic fibrosis society (ECFS): European cystic fibrosis patient registry. Annual data report 2016.
- <sup>5</sup> 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](http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/infancia-i-adolescencia/01cribratges-neonatal/metabolopaties/progrdetecpreconeonatal_metabolopaties_1982_2010.pdf)
- <sup>6</sup> 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>
- <sup>7</sup> Registro Español de Fibrosis Quística: Informe anual 2016. Federación Española de Fibrosis Quística 2018.
- <sup>8</sup> De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med 2016.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> European Public Assessment Report (EPAR) de la EMA de Symkevi® 2018 (Procedure No. EMEA/H/C/004682/0000). Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- <sup>11</sup> Fitxa tècnica de Symkevi® [consulta: març 2019]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181306001/FT\\_1181306001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181306001/FT_1181306001.html)
- <sup>12</sup> Taylor-Cousar J, Munck A, McKone E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med 2017;377:2013-23.
- <sup>13</sup> Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Phe508del and a Residual Function Mutation. N Engl J Med. 2017 November 23; 377(21): 2024–2035.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> Skolnik K, Quon B. Recent advances in the understanding and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):575.
- <sup>16</sup> Gartner S, Salcedo A, García G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. Protoc diagn ter pediatr. 2017; 1:299-319.
- <sup>17</sup> Hoffman L, Surette M. What to Expect When You're Expectorating: Cystic Fibrosis Exacerbations and Microbiota. AnnalsATS 2013; 3(10):249-250.
- <sup>18</sup> Stanbrook MB, Corey M, Tullis DE. The repeatability of forced expiratory volume measurements in adults with cystic fibrosis. Chest. 2004;125(1):150-5.



---

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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