

# IVACAFTOR

**En niños con fibrosis quística de 12 meses y mayores, con un peso entre 7 kg y 25 kg, y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.**

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

*Junio 2019*

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN .....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD.....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento (1).....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud .....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud .....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares (1).....	7
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. ....	7
4.1 Mecanismo de acción. (1).....	7
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	7
4.3 Posología, forma de preparación y administración. (1).....	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales. (1) .....	8
4.5 Farmacocinética. (1) .....	8
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	9
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	9
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	10
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	11
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.....	14
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas.....	17
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	17
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	17
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	18
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas .....	18
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia .....	18
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	18
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	18
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	18
5.4.3 Opiniones de expertos.....	19
5.4.4 Otras fuentes. ....	19
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	19
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica .....	19
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	19
6.2 Ensayos Clínicos comparativos. ....	20

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	21
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales .....	21
7. AREA ECONÓMICA.....	23
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental .....	23
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados .....	23
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios .....	23
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	24
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	24
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal .....	24
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	24
8.1 Descripción de la conveniencia.....	24
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento .....	24
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	24
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas .....	25
9.2 Decisión .....	26
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	26
9.4 Plan de seguimiento .....	26
10. BIBLIOGRAFÍA .....	27
11. ANEXOS.....	28

#### Glosario:

FQ: Fibrosis Quística

CFTR: Proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

CFF: Fundación de Fibrosis Quística.

G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S5P, S549N o S549R: Mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR.

ICH E 11: Guía en Investigación Clínica de Productos Medicinales en Población Pediátrica.

M1-IVA: Metabolito hidroximetil-ivacaftor.

M6-IVA: Metabolito carboxilato de ivacaftor.

TIR: Tripsinógeno inmunorreactivo.

FEV1%: porcentaje del volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

Informe revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. No se recibieron alegaciones.

**Citar este informe como:** Palomo-Palomo C, Gándara-Ladrón De Guevara MJ. IVACAFTOR en niños con fibrosis quística de 12 meses y mayores con un peso de 7 kg a menos de 25 kg y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Agosto 2019.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Ivacaftor

**Indicación clínica:** Fibrosis Quística en niños de 12 meses y mayores con un peso entre 7 kg y <25 kg.

**Autores:** Cristina Palomo Palomo, María José Gándara Ladrón de Guevara.

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en Anexo 1 al final del informe. No existe conflicto de intereses.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento (1)

**Nombre genérico:** Ivacaftor

**Nombre comercial:** Kalydeco®

**Laboratorio:** Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

**Grupo terapéutico.** Denominación: Otros productos para el sistema respiratorio

**Código ATC:** R07AX02

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Información de registro:** Medicamento huérfano, centralizado

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis			Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA (2)
KALYDECO	50	MG	56 (4X14)	711570	18.778,15 €
GRANULADO EN SOBRE			SOBRES (multipack)		
KALYDECO	75	MG	56 (4X14)	711571	18.778,15 €
GRANULADO EN SOBRE			SOBRES (multipack)		

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición (2,3)	La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica y progresiva, de origen genético, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR en sus siglas en inglés).
Principales manifestaciones clínicas (2, 3, 4)	El CFTR actúa fundamentalmente como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico, que se localiza en la superficie apical de las células epiteliales de diferentes órganos tales como pulmón, páncreas, intestino y otros (afectación multisistémica), en los que su disfunción tiene como consecuencia una deshidratación de las secreciones y la producción de un moco espeso responsables de las manifestaciones de la enfermedad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, etcétera.) (2,3). La insuficiencia pancreática exocrina y el mal estado nutricional se encuentran entre las manifestaciones clínicas más significativas de la FQ en los lactantes. Estos factores a menudo conducen a un crecimiento deficiente con un retraso en el crecimiento posterior, un desarrollo cognitivo más deficiente y otras comorbilidades clínicas, como la disminución de la función pulmonar y la

	<p>supervivencia. La desnutrición se asocia con un empeoramiento de la función pulmonar en niños con FQ y es un predictor independiente de la mortalidad en esta población.</p>
<p>Incidencia y prevalencia (3)</p>	<p>No se dispone de datos sobre la prevalencia alélica de mutaciones del gen CFTR en España procedentes de un registro de FQ. Se estima que de manera global, alrededor de un 5% de pacientes con FQ presentan una mutación de clase III que en su mayoría (aproximadamente un 4%) corresponden a la mutación G551D. Esta frecuencia es mayor en poblaciones de origen celta como la australiana o la irlandesa, en donde la prevalencia de la mutación G551D se estima en torno al 6,9% y 5,5% respectivamente. En cambio, es menor entre pacientes con FQ originarios del centro de Europa. El artículo de Alonso y col muestra que en España existe una gran heterogeneidad alélica. En este artículo la prevalencia de alelos G551D, S549R y G1244E está por debajo del 0,5% de la muestra estudiada siendo el más frecuente de todos ellos S549R. La prevalencia del alelo R117H en ese mismo artículo se estimó entre 0,30-0,10%. No obstante, la prevalencia alélica de R117H en los programas de cribado neonatal es mayor. La prevalencia de la enfermedad varía entre los distintos países, siendo la media en Europa de 1/3.500 individuos.</p>
<p>Evolución / Pronóstico (2, 3, 4, 5)</p>	<p>La afectación pulmonar es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ (2, 3, 4). La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes que la padecen. En los últimos años se han realizado importantes progresos con respecto a la genética, la etiopatogenia y el tratamiento, lo cual ha incrementado de forma sustancial la supervivencia de estos pacientes. Datos recientes publicados del registro de pacientes de EE. UU. por la <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> refiere que la mediana de supervivencia del año 2015 es de 41,6 años, y la Fundación Canadiense de Fibrosis Quística proporciona una mediana de 51,8 años (5).                  En la actualidad se disponen de tratamientos dirigidos al defecto subyacente de la enfermedad que mejoran la función de la CFTR (5).                  Todo esto hace que la FQ haya pasado de ser una enfermedad que afectaba solo a los niños a formar parte de las enfermedades que también afectan a los adultos (5).</p>
<p>Grados de gravedad / Estadiaje (3, 6)</p>	<p>En total se han descrito unas 2.065 mutaciones del gen CFTR (<a href="http://www.genet.sickkids.on.ca">www.genet.sickkids.on.ca</a>) que tienen efectos variables sobre la función del CFTR y que resulta en diferentes fenotipos de la enfermedad. Estas mutaciones se clasifican en seis clases principales. Las mutaciones de las clases I a III se consideran graves con insuficiencia pancreática y con concentración elevada de cloruro de sodio en el sudor. Las mutaciones de la clase IV-VI son leves, van acompañadas de insuficiencia pancreática leve o sin insuficiencia pancreática clínica y concentración moderada o normal de cloruro de sodio en el sudor. La mutación más común, 70% de los pacientes</p>

	<p>con FQ a nivel mundial, es una mutación de clase II producida por una delección de fenilalanina en el codón 508 (F508) (6).</p> <p>Se estima que alrededor de un 5% de pacientes con FQ presentan una mutación de clase III que en su mayoría (aproximadamente 4%) corresponden a la mutación G551D. Esta frecuencia es mayor en poblaciones de origen celta como la australiana o la irlandesa, en donde la prevalencia de la mutación G551D se estima en torno al 6,9% y 5,5% respectivamente. En cambio, es menor entre pacientes con FQ originarios del centro de Europa. El artículo de Alonso y col, muestra que en España existe una gran heterogeneidad alélica. En este artículo la prevalencia de alelos G551D, S549R y G1244E está por debajo del 0,5% de la muestra estudiada siendo el más frecuente de todos ellos S549R (3).</p>
Carga de la enfermedad* (11)	<p>La tasa de hospitalización (datos de centros de Estados Unidos) oscila de 4-78% en niños (media ~35%) y de 0-85% (media ~45%) en adultos con FQ.</p> <p>Las exacerbaciones respiratorias se han asociado a una mayor mortalidad, hospitalizaciones e incremento de costes. Además, pacientes con FQ también encuentran dificultades para ganar peso.</p> <p>La expectativa de vida se sitúa actualmente alrededor de los 30 años, y se espera que se incremente a los 50 años para los niños nacidos en el 2000.</p> <p>Estos datos se han extraído del informe de ivacaftor en pacientes de 6 años de edad y mayores, revisado en 2016 y publicado para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (11).</p>

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Actualmente no hay tratamiento curativo específico para la FQ, el tratamiento de los pacientes con fibrosis quística consiste en el manejo de los síntomas y signos derivados de la alteración en la actividad del CFTR, fundamentalmente la enfermedad pulmonar y la insuficiencia pancreática exocrina, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente. Entre estos tratamientos cabe destacar la fisioterapia respiratoria, antibióticos inhalados (en el caso de pacientes con infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, por ejemplo), azitromicina, dornasa alfa inhalada, suero salino hipertónico (SSH) inhalado y tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticos (pacientes con insuficiencia pancreática exocrina) (3).

El manejo clínico para mantener una función respiratoria correcta en estos pacientes incluye fisioterapia respiratoria en combinación con agentes mucolíticos que diluyen el esputo y facilitan la movilización de las secreciones. Actualmente se dispone de varias terapias movilizadoras de secreciones (tratamiento del aclaramiento mucociliar) (5,6):

-Fisioterapia respiratoria: Es uno de los pilares básicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar. Sus objetivos son movilizar y drenar las secreciones, desobstruyendo las vías aéreas, con la consiguiente disminución del riesgo de infecciones y la mejoría en la función pulmonar.

-Ejercicio físico.

-Broncodilatadores: Aunque el uso de broncodilatadores es controvertido, la mayoría de los pacientes los utilizan. En la actualidad debemos recomendar su uso en pacientes con una

hiperreactividad bronquial inespecífica. Otra indicación a considerar es su administración previa a la fisioterapia ya que se ha constatado un mejor aclaramiento mucociliar tras su administración.

-Solución salina hipertónica: Debido a la deshidratación de las secreciones mucosas y a la disminución del volumen del líquido periciliar la administración de solución salina hipertónica (SSH) por vía inhalatoria a corto plazo se ha visto que mejora el aclaramiento mucociliar y la función pulmonar en los pacientes con FQ.

En la actualidad se dispone de SSH al 6% o con hialuronato de sodio al 0,1%, que mejora el sabor salado del SSH.

-ADNasa: Otra estrategia de tratamiento es reducir la viscosidad de las secreciones purulentas. La dornasa- $\alpha$  es una enzima DNasa recombinante que degrada el ADN proveniente de los neutrófilos. Se administra inhalada una vez al día e incrementa la función pulmonar, y disminuye la gravedad y la frecuencia de la tos. La dosis habitual es de 2,5 mg una vez al día con compresores y nebulizadores adecuados, antes o después de la fisioterapia.

También forman parte del arsenal terapéutico la antibioterapia oral o inhalada para las infecciones crónicas y reagudizaciones, y los suplementos vitamínicos y minerales. Sin embargo, los pacientes con FQ y afectación pancreática deben ser tratados con tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticas (6).

Si a pesar de todos los tratamientos, la enfermedad progresa a una insuficiencia respiratoria irreversible, el trasplante bipulmonar es la única alternativa. El trasplante bipulmonar o cardiopulmonar ha sido utilizado de forma satisfactoria en pacientes con FQ y estadio terminal de enfermedad pulmonar. Las indicaciones básicas de trasplante incluyen un compromiso grave de la función respiratoria cuyo principal indicador es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) por debajo del 30% del teórico, una calidad de vida gravemente afectada y/o otros factores como hemoptisis masiva y agudizaciones que requieren tratamientos vía endovenosa. Sin embargo, la edad, el sexo, la infección pulmonar y la colonización de bacterias son factores que afectan la elegibilidad de trasplante (5,6).

### **Terapias específicas de la mutación (1,5)**

El objetivo es restaurar la función del CFTR, normalizar el líquido superficial de las vías respiratorias y ayudar a restablecer el aclaramiento mucociliar, que luego tendría un impacto beneficioso en la infección y la inflamación que caracteriza a la enfermedad pulmonar en estos pacientes.

Las mutaciones pertenecientes a una misma clase funcional pueden corregirse potencialmente mediante la misma estrategia de restauración. Este enfoque es la denominada terapia "específica de mutación". Las moléculas dirigidas a corregir las mutaciones clase I, II y VI se denominan "correctoras" del CFTR y las dirigidas a lograr que la proteína mejore su función (clase III, IV y V) se denominan "potenciadoras".

En la actualidad, los fármacos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) encaminados a corregir el defecto a nivel de la proteína CFTR o a mejorar su función (potenciadoras) son:

-Lumacaftor: fármaco corrector que está dirigido a mutaciones de clase II, entre las que figura la más frecuente (Phe508del), indicado para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 años de edad y mayores homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, en combinación con ivacaftor.

-Tezacaftor: fármaco corrector, indicado en un régimen combinado con comprimidos de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg para el tratamiento de pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores que sean homocigotos para la mutación F508del o que sean heterocigotos para la mutación F508del y tener una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A  $\rightarrow$  G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G  $\rightarrow$  A, 3272 26A  $\rightarrow$  G y 3849 + 10kbC  $\rightarrow$  T.

-Ivacaftor es un fármaco potenciador, ya autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 2 años y que presenten alguna de las siguientes mutaciones de apertura (clase III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R en al menos un alelo del gen CFTR. Asimismo, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con fibrosis quística que presenten una mutación R117H en el gen CFTR. En octubre de 2018, el Comité de Productos Medicinales para uso Humano (CHMP) de la EMA adopta opinión positiva para extender la indicación de ivacaftor en niños con FQ de 12 meses y mayores con un peso de 7 kg a menos de 25 kg y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S5P, S549N o S549R.

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares (1)

Actualmente, no existen otras alternativas que puedan corregir el defecto genético causante de la FQ disponibles en el hospital para la misma indicación.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción. (1)

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR, es decir, ivacaftor in vitro aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro en las mutaciones de apertura del canal especificadas G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R con una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal.

### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

**AEMPS y EMA (1,2):** Se extiende la indicación para el tratamiento de niños con fibrosis quística (FQ) de 12 meses y mayores con un peso de 7 kg a menos de 25 kg y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S5P, S549N o S549R. [22/11/2018]

**FDA (7):** Tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 meses de edad y mayores que tienen una mutación en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR en sus siglas en ingles). [15/08/2018]

### 4.3 Posología, forma de preparación y administración. (1)

#### Posología:

En la siguiente tabla extraída de la ficha técnica de Ivacaftor se muestran las recomendaciones de dosificación para la forma farmacéutica de granulado en sobre en los pacientes de 12 meses y mayores menores de 25 kg.

Tabla 1. Recomendaciones de dosificación para los pacientes de 12 meses y mayores		
Peso	Dosis	Dosis total diaria
≥7 kg a <14 kg	50 mg de granulado por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas	100 mg
≥14 kg a <25 kg	75 mg de granulado por vía oral cada 12 horas con alimentos que contengan grasas	150 mg

**Forma de preparación y administración:** Cada sobre de granulado se debe mezclar con 5 ml de un alimento blando o líquido adecuado para la edad y consumir todo inmediatamente. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Si no se consume inmediatamente, la mezcla ha demostrado ser estable durante 1 hora y, por lo tanto, se debe ingerir en este tiempo. Justo antes o justo después de la administración, se debe tomar un alimento o un aperitivo que contenga grasas. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales. (1)

##### **Mayores de 65 años**

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes de 65 años o mayores.

##### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal.

##### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), se recomienda una dosis reducida de 50 mg una vez al día en los pacientes de 12 meses y mayores con un peso corporal de 7 kg a menos de 14 kg y de 75 mg una vez al día en los pacientes con un peso corporal de 14 kg a menos de 25 kg. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso a menos que los beneficios superen los riesgos. En dichos casos, la dosis inicial debe ser la recomendada anteriormente, pero administrada cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad.

##### **Uso concomitante de inhibidores de CYP3A**

En administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), la dosis de ivacaftor se debe reducir a 50 mg dos veces a la semana en los pacientes de 12 meses y mayores con un peso corporal de 7 kg a menos de 14 kg y a 75 mg dos veces a la semana en los pacientes con un peso corporal de 14 kg a menos de 25 kg.

En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol, eritromicina), la dosis de ivacaftor es la recomendada anteriormente, pero administrada una vez al día.

##### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 12 meses. No se dispone de datos.

#### 4.5 Farmacocinética. (1)

##### **Absorción**

La exposición a ivacaftor aumentó aproximadamente de 2,5 a 4 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso. El granulado de ivacaftor (2 sobres de 75 mg) presentó una biodisponibilidad similar a la de los comprimidos de 150 mg cuando se administraron con alimentos que contenían grasas a sujetos adultos sanos. El efecto de los alimentos en la absorción de ivacaftor es similar en las dos formulaciones, es decir, comprimidos y granulado.

##### **Distribución**



Aproximadamente el 99 % de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1glicoproteína ácida y a la albúmina. Ivacaftor no se fija a los eritrocitos humanos. Después de la administración oral de 150 mg de ivacaftor cada 12 horas durante 7 días a voluntarios sanos con el estómago lleno, el volumen de distribución aparente medio ( $\pm$  DE) fue de 353 (122) l.

### **Biotransformación**

Ivacaftor se metaboliza extensamente en humanos. Los datos in vitro e in vivo indican que ivacaftor se metaboliza principalmente por CYP3A.

Se desconoce el efecto de la actividad potencialmente reducida de CYP3A4 en pacientes portadores de la variante CYP3A4\*22 en la exposición de ivacaftor.

### **Eliminación**

La mayor parte de ivacaftor (87,8 %) fue eliminada en las heces después de la conversión metabólica. La excreción urinaria de ivacaftor como el compuesto original sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente fue aproximadamente de 12 horas tras una única dosis con el estómago lleno. El aclaramiento aparente (CL/F) de ivacaftor fue similar en los sujetos sanos y en los pacientes con FQ.

## **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR de la EMA (18 de Octubre de 2018) (4).

El informe se basa en el análisis provisional del **Estudio pivotal 124 (ARRIVAL)**, que incluye niños de 12 a <24 meses de edad que completaron la Parte A/Cohorte 1 y/o la Parte B/Cohorte 5 (hasta 24 semanas de tratamiento con ivacaftor).

El Estudio 124 es un estudio Fase III, abierto, de 2 partes, en niños <24 meses con una de las siguientes mutaciones en al menos un alelo CFTR: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, o G1349D. Los pacientes con la mutación R117H fueron incluidos en regiones donde ivacaftor está aprobado para su uso en niños de 2 a 5 años de edad con una mutación R117H.

El informe EPAR ha tenido en cuenta que dada la fisiopatología de la FQ y como se describe en la Guía en Investigación Clínica de Productos Medicinales en Población Pediátrica (ICH E 11), la eficacia en sujetos de 12 a <24 meses de edad también puede extrapolarse a partir de datos en poblaciones mayores. Los resultados de los estudios de Fase III controlados con placebo en sujetos con FQ  $\geq$ 6 años con la mutación G551D (Estudios 102 "STRIVE" y 103 "ENVISION") o una mutación de activación no-G551D-CFTR (G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) (Estudio 111 "KONNECTION"), mostraron que ivacaftor es efectivo en el tratamiento de sujetos con FQ, como lo demuestran las mejoras sostenidas en la función del canal CFTR (medida por la reducción en la concentración de cloruro en sudor) y las correspondientes mejoras sustanciales y duraderas en la función pulmonar, las exacerbaciones pulmonares, los síntomas respiratorios y el aumento de peso.

A fecha 24 de abril de 2019, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los siguientes términos MeSH "ivacaftor AND cystic fibrosis AND aged 12 months, obteniéndose un resultado, que corresponde con el ensayo clínico pivotal ARRIVAL.

En el informe EPAR se incluye un estudio de soporte, pero Vertex terminó el estudio antes de tiempo debido al bajo porcentaje de pacientes inscritos (aproximadamente 50 sujetos fueron planeados para ser inscritos). Solo se inscribieron 14 sujetos y, por lo tanto, no se pueden establecer conclusiones de eficacia a partir de este estudio.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1. Variables empleadas en el ensayo clínico Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. (8)

EFICACIA (PARTE B)	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable secundaria	Farmacodinamia (PD): Cambio absoluto medio del cloruro en sudor (mmol/L)	Cambio absoluto medio desde el valor basal del cloruro en el sudor durante 24 semanas de tratamiento, utilizando iontoforesis cuantitativa de pilocarpina.	Final
Variable terciaria a (Medidas del estado nutricional)	Cambio absoluto medio peso corporal (kg)	Cambio absoluto medio en el peso corporal desde el nivel basal hasta la semana 24.	Final
Variable terciaria b (Medidas del estado nutricional)	Cambio absoluto medio talla (cm)	Cambio absoluto medio en la talla desde el nivel basal hasta la semana 24.	Final
Variable terciaria c (Medidas del estado nutricional)	Cambio medio en la puntuación z del peso para la edad	Puntuación z del peso para la edad en la semana 24.	Final
Variable terciaria d (Medidas del estado nutricional)	Cambio medio en la puntuación z de la talla para la edad	Puntuación z de la talla para la edad en la semana 24.	Final
Variable terciaria e (Medidas del estado nutricional)	Cambio medio en la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) para la edad	Puntuación z del IMC para la edad en la semana 24.	Final
Variable terciaria f (Medidas de la función pancreática)	Elastasa-1 fecal (µg/g)	Cambio absoluto medio desde el nivel basal en la elastasa-1 fecal durante 24 semanas de tratamiento. La insuficiencia pancreática al inicio y a la semana 24 queda definida como valores de elastasa-1 fecal <200 µg/g.	Final
Variable terciaria d (Medidas de la función pancreática)	Tripsinógeno inmunorreactivo (ng/mL)	Cambio absoluto medio desde el nivel basal en el tripsinógeno inmunorreactivo en el suero durante 24 semanas.	Final
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal (PARTE A y PARTE B)	Seguridad	La seguridad se determinó por el número de sujetos con eventos adversos*, parámetros de laboratorio clínicamente relevantes (hematológicos y químicos), electrocardiograma (ECG), signos vitales y exámenes oftalmológicos, durante 24 semanas.	Final
Variable terciaria (PARTE B)	Aceptabilidad y palatabilidad	Evaluar la aceptabilidad y el sabor agradable/desagradable de ivacaftor en la forma farmacéutica de gránulos. La palatabilidad de ivacaftor se evaluó en los niños por el consumo total de una dosis y las expresiones faciales.	Intermedia
FARMACOCINÉTICA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final (3)
Variable principal a (PARTE A)	Farmacocinética (PK): Cmax	Concentraciones máximas (Cmax) de ivacaftor y sus metabolitos hidroximetil-ivacaftor (M1-IVA) y carboxilato de ivacaftor (M6-IVA), después de 4 días en tratamiento con ivacaftor.	Intermedia
Variable principal b (PARTE A)	Farmacocinética (PK): Cmin	Concentraciones mínimas (Cmin) de ivacaftor y sus metabolitos hidroximetil-ivacaftor (M1-IVA) y carboxilato de ivacaftor (M6-IVA), después de 4 días en tratamiento con ivacaftor.	Intermedia
Variable secundaria a (PARTE B)	Farmacocinética (PK):	De ivacaftor y sus metabolitos hidroximetil-ivacaftor (M1-IVA) y carboxilato-ivacaftor (M6-IVA), hasta la	Intermedia

Variable secundaria b (PARTE B)	Farmacocinética (PK):	semana 24. De ivacaftor y sus metabolitos hidroximetil-ivacaftor (M1-IVA) y carboxilato-ivacaftor (M6-IVA), hasta la semana 24.	Intermedia
*Los eventos adversos se evaluaron según la <i>Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0</i> , en todas las visitas y los calificaron como leves, moderados o graves.			

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla nº 2.** Variables empleadas en el ensayo clínico Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. (8)

**-Diseño:** Estudio de Fase 3, en dos partes, abierto, sin grupo control, de ivacaftor administrado por vía oral en una cohorte completa de sujetos con FQ que tenían <24 meses de edad al inicio del tratamiento (día 1) y presentaban una mutación de activación CFTR o R117H (actualmente solo en los EE. UU.) en al menos 1 alelo, de 24 semanas de duración.

La **Parte A** se diseñó para evaluar la seguridad y la PK de la administración de dosis múltiples de ivacaftor durante 4 días y para confirmar (o ajustar si es necesario) las dosis para la Parte B. La **Parte B** se diseñó para evaluar la seguridad, PK, PD y la eficacia del ivacaftor en sujetos mayores de 24 semanas. **Los sujetos de 12 a <24 meses de edad se incluyeron en la cohorte 1 de la Parte A y la cohorte 5 de la Parte B.** Los sujetos más jóvenes se incluyeron en cohortes de edades descendentes subsiguientes y se evaluaron la PK y seguridad para cada cohorte de edad: Cohorte 1 (sujetos de 12 a <24 meses), Cohorte 2 (sujetos de 6 a <12 meses), Cohorte 3 (sujetos de 3 a <6 meses), Cohorte 4 (sujetos de 0 a <3 meses). En la parte B la cohorte 5 incluye pacientes de 12 a <24 meses, la Cohorte 6 pacientes de 6 a <12 meses y la Cohorte 7 pacientes de 0 a <6 meses.

Ya que, la extensión de la indicación es para niños de 12 meses de edad a <24 meses, se incluirán solo los resultados de las variables de la cohorte 1 (Parte A) y cohorte 5 (Parte B), al igual que se muestra en el informe EPAR de la EMA.

**-Nº de pacientes:**

**PARTE A: Se incluyeron 7 pacientes** de la cohorte 1 (se incluyeron pacientes de 7 sitios de Australia, Reino Unido y Estados Unidos), que recibieron al menos una dosis de ivacaftor durante 4 días, de los cuales 5 recibieron ivacaftor 50 mg y 2 ivacaftor 75 mg. Uno de ellos se incluyó en la parte B.

**PARTE B: Se incluyeron 19 pacientes** de la cohorte 5 (se incluyeron pacientes de 13 sitios de Australia, Canadá, Reino Unido y Estados Unidos), que recibieron al menos una dosis de ivacaftor durante 24 semanas.

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Este estudio no incluye comparador. Se administraron ivacaftor 50 mg (peso corporal 7 a <14 kg) o ivacaftor 75 mg (peso corporal >14 a <25 kg) cada 12 horas según el peso corporal. En la parte A, cinco recibieron 50 mg y dos 75 mg de ivacaftor (todos completaron el tratamiento). De los 19 niños incluidos en la parte B, incluyendo uno de la parte A, todos recibieron 50 mg de ivacaftor y 18 completaron el tratamiento.

**-Criterios de inclusión:** Diagnóstico confirmado de FQ (definido como valor de cloruro en sudor mayor o igual a 60 mmol/L) con una de las siguientes 9 mutaciones en al menos uno de los alelos: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, o G1349D. ~~o~~ R117H en aquellos países donde esté aprobado su uso en niños de 2-5 años de edad. Se incluyeron los niños de 0 a <24 meses en el día 1. Los que completaron la parte A que tenían >24 meses de edad en el día 1 de la parte B fueron incluidos en la parte B.

**-Criterios de exclusión:** Infección respiratoria aguda reciente, cambios en el tratamiento de enfermedad pulmonar, colonización por microorganismos asociados a alteración de la función pulmonar, función anormal del hígado o aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa o bilirrubina con concentraciones del doble del límite normal y uso en las dos semanas previas de fármacos que modifiquen el CYP4503A4.

**-Pérdidas:** En la parte A todos completaron el tratamiento. En la parte B, se incluyó un paciente de la parte A, todos recibieron ivacaftor 50 mg (N: 19), y 18 completaron el estudio (solo uno no lo pudo finalizar por dificultad para las extracciones de sangre).

**-Tipo de análisis:** Análisis primario de los datos por intención de tratar.

**-Cálculo de tamaño muestral:** Se calculó que un mínimo de cinco niños por grupo de edad en la parte A y cinco por grupo de edad en la parte B sería apropiado para evaluar la farmacocinética, dada la posibilidad de reclutar niños con fibrosis quística que cumplan con los criterios de inclusión y de edad. Se realizaron análisis farmacocinéticos y de seguridad en todos los niños que recibieron al menos una dosis de ivacaftor. Los análisis de seguridad se realizaron por separado para las partes A y B. Los análisis farmacodinámicos y exploratorios de eficacia se aplicaron solo a la parte B. El estudio 124 sigue siendo un estudio en curso. El tamaño de la muestra de un mínimo de 20 sujetos en la Parte A y 15 sujetos en la Parte B se basó en la disponibilidad de la población sujeto de estudio y las consideraciones del análisis de PK, y no en la consideración estadística. Por lo tanto, el estudio no tiene poder para detectar un efecto significativo del tratamiento. Las variables continuas y las variables categóricas se resumieron con medidas estadísticas descriptivas estándar. El CHMP consideró que los métodos descriptivos aplicados eran adecuados para los objetivos limitados del estudio establecidos en el protocolo. Los datos continuos se resumieron como número de pacientes, media (DE) y mediana (rangos), con IC del 95% si corresponde, y los datos categóricos se resumieron como recuentos con porcentajes y con IC del 95% si corresponde.

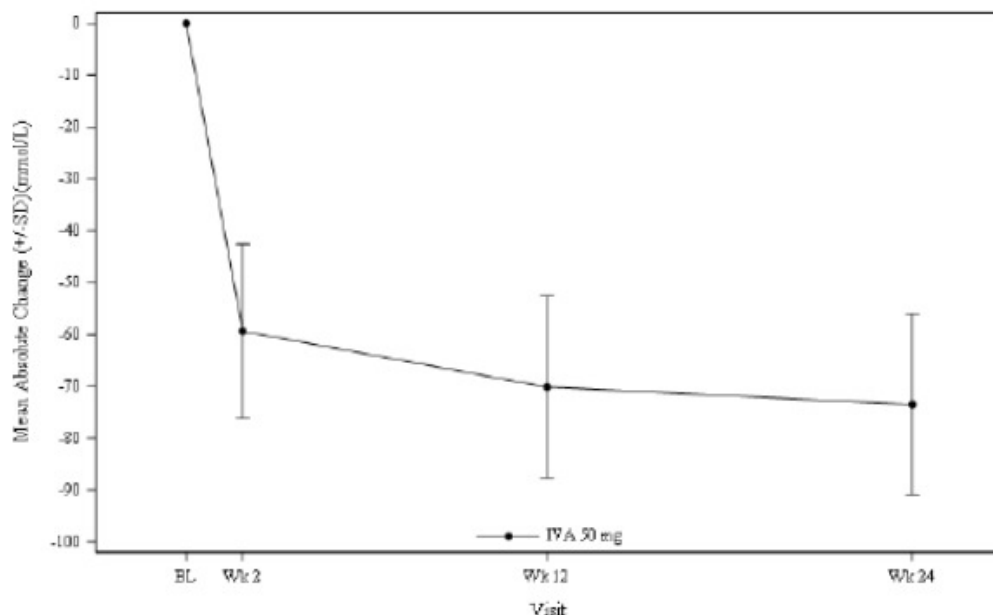
### Resultados descriptivos de eficacia Parte B/Cohorte 5 a las 24 semanas de tratamiento

Variables evaluadas en el estudio	Ivacaftor 50 mg N (19)		
	Media (DS) basal	Media (DS) 24 semanas	Cambio absoluto medio (DS, IC 95%)*
<b>Resultados secundarios de interés</b> -Cambio absoluto medio del cloruro en sudor (mmol/L) †	104,1 (12,8)	33,8 (10,8); n=14	

			-73,5 (17,5, -86,0 a -61,0); n=10
<b>Resultados terciarios de interés</b>			
-Cambio medio en la puntuación z del peso para la edad	0,31 (0,74); n=19	0,48 (0,83); n=18	0,15 (0,42, -0,05 a 0,36); n=18
-Cambio medio en la puntuación z de la talla para la edad	-0,30 (0,82); n=19	0,03 (0,91); n=17	0,28 (0,60, -0,03 a 0,58); n=17
-Cambio medio en la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) para la edad	0,62 (0,94); n=19	0,69 (0,98); n=17	0,07 (0,65, -0,26 a 0,40); n=17
-Elastasa-1 fecal (µg/g) ‡	182,2 (217,1); n=19	326,9 (152,1); n=15	164,7 (151,9, 80,6 a 248,8); n=15
-Tripsinógeno inmunorreactivo (ng/mL) §	1154,9 (162,6); n=19	505,4 (303,9); n=18	-647,1 (339,3, -815,8 a -478,3); n=18

\*Calculado a partir de niños con datos disponibles en ambos puntos de tiempo (nivel basal y a las 24 semanas). † Rango normal <30 mmol/L. ‡ Insuficiencia pancreática exocrina <200 µg/g; 11 niños tenían concentraciones iniciales <200 µg/g, de los cuales nueve tenían datos disponibles al inicio del estudio y en la semana 24 y seis tenían concentraciones > 200 µg/g en la semana 24. §El rango de referencia no se estableció pero la reducción de la concentración indica una mejoría.

**Figure 2 Study 124 Part B/Cohort 5: Mean Absolute Changes From Baseline in Sweat Chloride (mmol/L) by Visit**



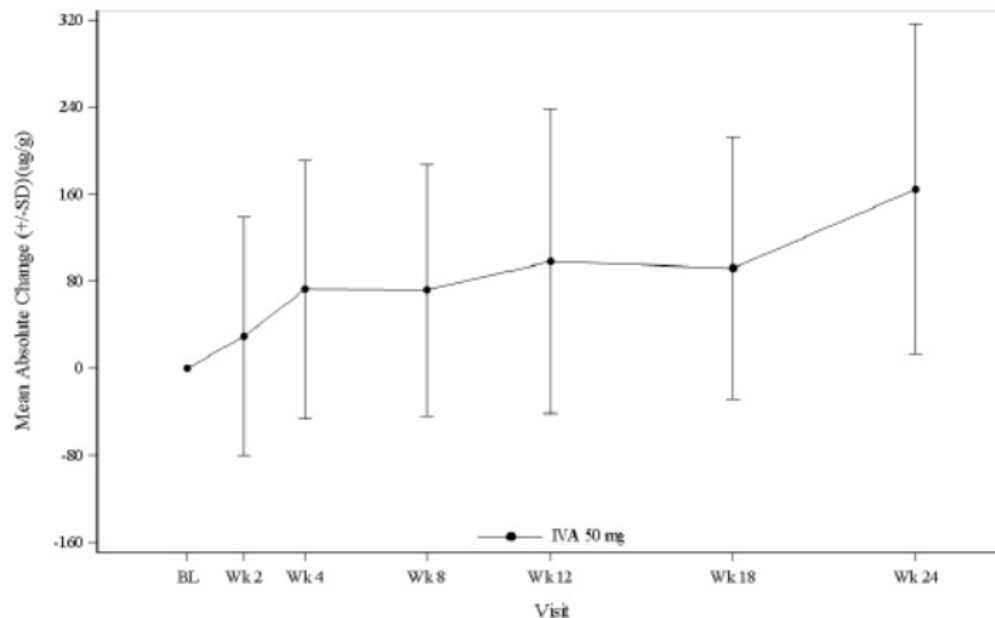
Source: Study 124 IAR/figure 11-1

BL: baseline; IVA: ivacaftor; n: size of subsample; Wk: week

Notes: n for each visit was as follows: BL: n = 14; Wk 2: n = 11; Wk 12: n = 13; Wk 24: n = 10

**Figura 1.** Parte B/Cohorte 5: Cambio absoluto medio desde el nivel basal en el cloruro en sudor (mmol/L) por visita. Extraída del informe EPAR de la EMA.

**Figure 4 Study 124 Part B/Cohort 5: Mean Absolute Changes From Baseline in FE-1 by Visit**



Source: Study 124 IAR/Figure 11-6  
BL: baseline; IVA: ivacaftor; Wk: week

**Figura 2.** Parte B/Cohorte 5: Cambio absoluto medio desde el nivel basal en la elastasa-1 fecal por visita. Extraída del informe EPAR de la EMA.

El análisis pre-especificado del cloruro en sudor como se describe en el protocolo y el plan de análisis estadístico, fue el cambio absoluto medio en la semana 24 desde el nivel basal en la Parte B solamente. No se planificó tal análisis para niños en la Parte A y, por lo tanto, no están disponibles.

En la Parte B, todos los sujetos de la cohorte 5 tenían valores muy altos de cloruro en sudor (alrededor de 100 mmol/L), ya que todos los sujetos tenían mutaciones de activación (la mayoría G551D) que en general resultaban en un fenotipo grave de FQ. Después de 2 semanas de tratamiento fue evidente la disminución del cloruro en sudor (disminución media de 60 mmol/L). Esta mejora robusta se incrementó a lo largo de la semana 24. El cambio absoluto medio del cloruro en sudor desde el valor basal en los pacientes de 12 meses a menos de 24 meses (n= 10) fue de -73,5 mmol/L (IC95 %: -86,0; -61,0) en la semana 24. Como limitación del análisis, los datos al inicio del estudio y en la semana 24 solo están disponibles para 10 niños,

Según el informe EPAR, los niños pequeños con FQ generalmente tienen una función pulmonar normal, ya que, a pesar de las infecciones recurrentes y los pequeños cambios estructurales, la función pulmonar se compensa por un tiempo relativamente largo. Un signo más prominente de FQ puede ser la malnutrición (si existe) en estos niños. Sin embargo, los parámetros de crecimiento fueron normales o casi normales al inicio del estudio para la mayoría de los niños inscritos en la cohorte 5, parte B del estudio 124. Los pacientes con insuficiencia pancreática recibieron terapia de reemplazo enzimático al inicio del estudio y durante este estudio. Hasta la semana 24, todos los parámetros de crecimiento aumentaron.

Teniendo en cuenta que esta población es normalmente de crecimiento rápido, la EMA solicitó que se comparara el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en peso, longitud, IMC y puntuaciones z con los valores históricos de sujetos de otros estudios que no fueron tratados con ivacaftor y tenían mutación de activación al menos en un alelo y la misma edad.

No se proporcionó la comparación solicitada frente a una cohorte histórica de niños que no fueron tratados con ivacaftor y tenían mutación de activación en al menos un alelo. En cambio, el titular de la autorización de comercialización declaró que los pacientes con mutaciones de FQ de clase I a III, que tenían <2 años de edad, presentaban un percentil de peso medio de 44,3, un percentil de longitud media de 29,2 y un percentil de peso por longitud medio de 63,5 basado en el Informe Anual de Datos del Registro de Pacientes de la Fundación de Fibrosis Quística (CFF) 2016. Al inicio del estudio 124, los niños inscritos en la cohorte 5, parte B tenían un percentil de peso medio para la edad de 60,3, un percentil medio de talla para la edad de 39,8 y un percentil de IMC para la edad de 68,2.

El cambio absoluto medio (IC95%) con respecto al inicio en la semana 24 en las medidas anteriores fue de 4.5 (-2.4, 11.4), 11.1 (2.1, 20.0) y 1.5 (-7.3, 10.3) respectivamente para la población general de la cohorte 5.

En cuanto a las variables de la función pancreática exocrina, hubo una rápida disminución en el cambio absoluto medio de tripsinógeno inmunorreactivo desde el inicio a la semana 2 que se mantuvo hasta la semana 24, lo que sugiere una disminución en la inflamación pancreática (en el protocolo del estudio el rango de referencia no se estableció, pero la reducción de la concentración indica una mejoría). El cambio absoluto medio (DE) desde el inicio fue de -444.1 (363.6) ng/ml en la semana 2 y -647.1 (339.3) ng/ml en la semana 24.

Según el informe EPAR de la EMA, las mejoras en el tripsinógeno inmunorreactivo no son numéricamente comparables con los resultados de los estudios anteriores con ivacaftor debido al diseño del ensayo, pero afirman que la mejora rápida y mantenida en el tiempo desde el inicio es clara y consistente en todos los estudios de ivacaftor.

La medición del índice de aclaramiento pulmonar y la función pulmonar (exacerbaciones) fueron opcionales. 8 (42%) de 19 niños tuvieron 13 exacerbaciones pulmonares, y 5 (26%) de 19 niños tuvieron ocho exacerbaciones pulmonares, según la definición.

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

#### Diseño

Se trata de un estudio abierto, sin brazo control (sin aleatorización), de dos partes (parte A y parte B), en el cual solo se estudió la eficacia en los niños incluidos en la parte B. Se realizó el seguimiento de todos los sujetos (en la parte B se incluyeron 19 niños) durante las 24 semanas, y 18 de los niños completaron el tratamiento (solo uno no lo pudo finalizar por dificultad para las extracciones de sangre). Parece estar justificado la ausencia de grupo control, ya que en la actualidad no se dispone de medicamentos de acción similar en la población estudiada, y no sería ético el tratamiento con placebo de uno de los grupos.

Las variables de eficacia solo se evalúan en los niños incluidos en la parte B del estudio, y se analizaron como variables terciarias exploratorias de eficacia. Las variables de eficacia clínicas finales evaluadas fueron los cambios absolutos medios en las puntuaciones z de peso, talla, y de IMC para la edad. Aunque en otros estudios de ivacaftor y en la práctica clínica se utiliza comúnmente para evaluar la función pulmonar el porcentaje del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1%), en esta población no se puede medir y el CHMP concluyó que las pruebas de función pulmonar no deben utilizarse como objetivos finales en los estudios y en la práctica clínica en este grupo de edad. Además, se evaluó como variable secundaria de eficacia el cambio absoluto medio del cloruro en sudor, que es considerado como el patrón de oro en el diagnóstico clínico de la FQ, y un buen marcador de la mejora en la función del CFTR.

Figure 1 Study 124 Design

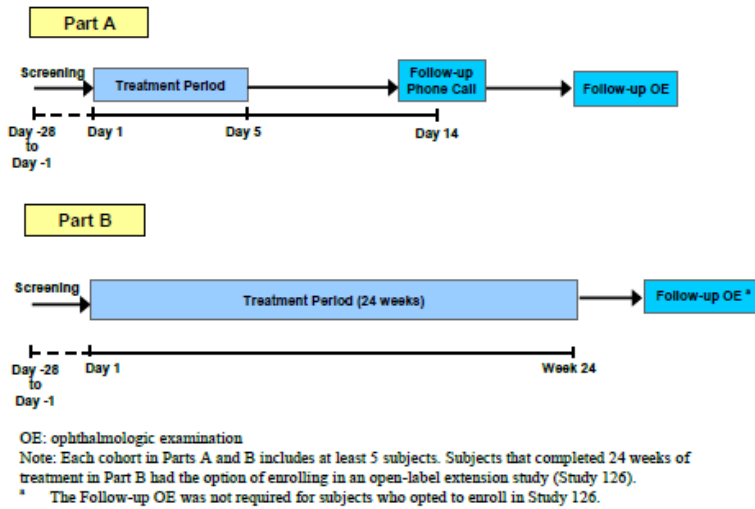


Figura 3. Diseño del estudio 124, extraída del informe EPAR de la EMA.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes fue adecuado, realizando el análisis de puntuaciones z en la población por intención de tratar. Como limitación del análisis, los datos en el cambio absoluto medio del cloruro en sudor al inicio del estudio y en la semana 24 solo están disponibles para 10 niños, y según el informe EPAR no se justificó por el titular de la autorización.

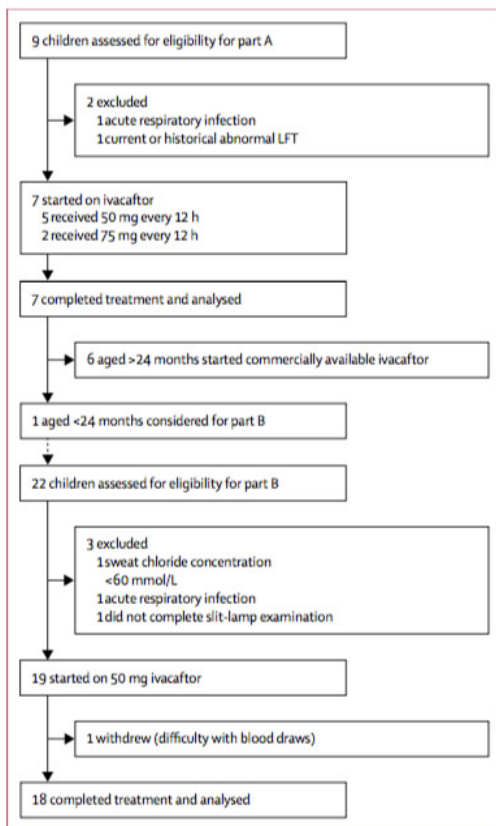


Figure 1: Trial profile  
 LFT=liver function test.

**Figura 4.** Diagrama de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio ARRIVAL, extraída del artículo de Rosenfeld M et al. (Estudio ARRIVAL).

### Análisis

El análisis de eficacia fue por intención de tratar, todos los pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio.

El estudio no tenía suficiente potencia estadística para poder detectar un efecto significativo del tratamiento y, por tanto, los resultados de eficacia fueron exploratorios y se resumieron con medidas descriptivas estadísticas estándar. El CHMP consideró que los métodos descriptivos aplicados eran adecuados para los objetivos limitados del estudio establecidos en el protocolo.

### Población

Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio 124 fueron muy similares a los estudios realizados previamente con ivacaftor (excluyendo la edad). El diagnóstico de FQ se confirmó si el paciente tenía un valor de cloruro en sudor  $\geq 60$  mmol/L (por iontoforesis de pilocarpina cuantitativa) o 2 mutaciones que causan FQ. El número de niños y niñas fue similar. La edad media fue de 15,2 meses. Los sujetos de 12 a <24 meses de edad se inscribieron en la cohorte 1 de la Parte A y la cohorte 5 de la Parte B. Los sujetos más jóvenes se inscribieron en cohortes de edad descendente subsiguientes en el estudio después de la evaluación de seguridad y PK para cada cohorte de edad precedente. La mayoría (16/19) de los sujetos tenían una mutación de activación G551D; 2 sujetos tenían la mutación de activación S549N; y 1 sujeto tenía la mutación de activación G178R al menos en un alelo.

Se recomendó que los sujetos permanecieran con medicación estándar para la FQ; por lo tanto, se añadió ivacaftor al tratamiento estándar.

## B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Se aplica el cuestionario y la escala de valoración descritos en las instrucciones. Ver Anexos (punto 11).

## C. Relevancia clínica de los resultados

### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En general el estudio se considera apropiado para apoyar la extensión de la indicación a niños con FQ de 12 meses y mayores con un peso de 7 kg a menos de 25 kg y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Además, el informe EPAR ha tenido en cuenta que dada la fisiopatología de la FQ y como se describe en la Guía en Investigación Clínica de Productos Medicinales en Población Pediátrica (ICH E 11), la eficacia en sujetos de 12 a <24 meses de edad también puede extrapolarse a partir de datos en poblaciones mayores, teniendo en cuenta la evaluación de la seguridad.

En la Parte A, los pacientes recibieron ivacaftor en gránulos según el peso corporal (50 o 75 mg cada 12 h) durante 4 días. Se evaluó la farmacocinética y seguridad durante la parte A. Durante la Parte B, los niños incluidos en el estudio recibieron tratamiento con ivacaftor durante 24 semanas, que es considerado un tiempo relevante y suficientemente largo como para detectar la eficacia y la seguridad a corto plazo. En la Parte B, se evaluaron la farmacodinamia, eficacia y seguridad. La evaluación de la eficacia fue un objetivo terciario en este estudio (Parte B, Cohorte 5). La eficacia se evaluó mediante el uso de parámetros nutricionales (talla y peso para la edad e IMC para la edad), biomarcadores para la inflamación pancreática e intestinal, exacerbación pulmonar y hospitalización debido a la FQ. Sin embargo, los datos sobre el tripsinógeno inmunorreactivo son difíciles de interpretar en ausencia de un grupo de control. En cuanto a la Elastasa-1-fecal,



también se necesitan datos de más de 24 semanas. Por lo que los resultados obtenidos en el ensayo en cuanto a la mejora en la función pancreática exocrina no serían de relevancia clínica.

En cuanto a los parámetros nutricionales evaluados muestran que los niños estuvieron generalmente nutricionalmente estables, con peso y talla normal para la edad, y puntuaciones z (talla, peso e IMC) normales, con una velocidad de crecimiento que se consideró adecuada y normal para la edad y se mantuvo a lo largo de las 24 semanas de seguimiento, pudiendo considerarse como variables finales de eficacia con resultados comparables a los obtenidos en la población de niños menores de 6 años, teniendo en cuenta la seguridad del fármaco en los niños de 12 meses a <24 meses (ivacaftor administrado a 50 mg o 75 mg cada 12 h fue generalmente seguro y bien tolerado en niños de edad, según los datos disponibles en el estudio ARRIVAL).

La comparación de los parámetros nutricionales con las cohortes históricas de pacientes que no recibieron ivacaftor (tal como solicitó el CHMP), demuestran la mejora en el crecimiento que aportaría añadirlo al tratamiento estándar como se ha comentado en el apartado de eficacia.

Además, la concentración de cloruro en sudor (objetivo secundario) se redujo de forma sustancial y se mantuvo en el tiempo, lo que se considera un buen marcador de la mejora en la función del CFTR y por lo tanto este dato muestra que añadir ivacaftor aportaría una mejora clínicamente relevante añadido al tratamiento estándar en la función pulmonar en esta población.

En la práctica clínica la función pulmonar no se puede medir en este grupo de edad y, si se pudo, no fue podían extraerse resultados fiables de mejora en la enfermedad. El CHMP concluyó que las pruebas de función pulmonar no deben utilizarse como objetivos finales en los estudios y en la práctica clínica en este grupo de edad.

La farmacocinética de ivacaftor en la cohorte 1 (parte A), fueron similares a la de adultos con fibrosis quística y permitió confirmar la adecuación de las dosis evaluadas en este estudio en niños de 12 a <24 meses.

#### C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No hay evidencia de equivalencia terapéutica.

#### C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

La FQ es una de las enfermedades raras para las que existe la posibilidad de realizar un cribado neonatal con el que poder detectarla precozmente e iniciar un seguimiento estrecho del niño, con el objetivo de retrasar, o disminuir, el impacto negativo que supone un diagnóstico clínico tardío en la evolución de la misma. La determinación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en sangre seca es una prueba validada para el cribado neonatal de FQ en la población general. El cribado neonatal para FQ se realiza en una única muestra de sangre de talón de todos los recién nacidos, entre el tercer y el quinto día. Si la primera muestra de TIR es superior al punto de corte en el percentil 99,5, debe repetirse a las 3-4 semanas, considerándose un cribado neonatal positivo si la segunda muestra es superior al punto de corte establecido. Los niños con dos TIR positivos deben remitirse a la unidad de referencia andaluza correspondiente para descartar FQ (9).

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponibles.

### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

#### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No procede.

#### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

#### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

Actualmente, las Guías De Práctica Clínica publicadas no han sido revisadas tras la aprobación de ivacaftor en niños de 12 meses a <24 meses (nueva indicación objeto de este informe).

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

**IPT:** Se dispone del Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ivacaftor (31 de mayo de 2016) para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 2 años y que presenten alguna de las siguientes mutaciones de apertura (clase III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R en al menos un alelo del gen CFTR. Asimismo, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con fibrosis quística que presenten una mutación R117H en el gen CFTR. El IPT concluye:

La decisión de iniciar tratamiento con ivacaftor deberá tomarse de manera individual, considerando la situación clínica de cada paciente, así como el tratamiento que esté recibiendo, y que generalmente incluye fisioterapia respiratoria, dornasa alfa, suero salino hipertónico, antibióticos inhalados, etcétera. En el caso de pacientes adultos con una mutación R117H se debe averiguar la variante poly-T en cis con R117H siempre que sea posible. A menos que los datos clínicos del paciente indiquen que sufre enfermedad pulmonar rápidamente progresiva, el tratamiento con ivacaftor se debería considerar únicamente para pacientes con la variante poly-T 5T con signos y síntomas compatibles con enfermedad pulmonar similar a la que causa la fibrosis quística clásica.

El seguimiento de los pacientes que inician tratamiento con ivacaftor debe incluir:

- La monitorización de cloro en sudor (que puede realizarse ya a los 15 días del inicio del tratamiento).
- La realización de espirometría al menos 6 meses después del inicio del tratamiento en pacientes de 6 años de edad y mayores.
- El seguimiento de las exacerbaciones pulmonares que requieren tratamiento antibiótico.
- El seguimiento semestral de las curvas ponderostaturales tras el inicio del tratamiento en niños (de particular relevancia en aquellos que no pueden realizar espirometría) y adolescentes, para comparación con su evolución en el año previo al inicio del tratamiento.
- Se podría considerar la determinación semestral de la elastasa-1 fecal en los niños más pequeños para comparación con los valores previos al inicio del tratamiento y su tendencia a lo largo del mismo.

No se recomienda el tratamiento con ivacaftor en los siguientes casos:

- Pacientes menores de 2 años con alguna de las mutaciones de clase III aprobadas actualmente.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes homocigotos para la mutación f508del.
- Pacientes con la mutación G970R.
- Pacientes trasplantados.

Los datos disponibles no permiten recomendar el tratamiento con ivacaftor en niños y adolescentes con una mutación R117H en el gen CFTR.

Se recomienda un especial seguimiento en pacientes con un valor de VEMS inferior al 40% del predicho o superior al 90%, así como en aquellos con insuficiencia renal y/o hepática, especialmente si son graves.

Se recuerda la necesidad de evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

El IPT para niños de 12 a <24 meses (indicación evaluada en este informe) no ha sido elaborado actualmente.

**Informe EPAR de ivacaftor para la extensión de la indicación en niños de 12 a <24 meses:** A lo largo del informe se exponen los puntos relevantes en eficacia y seguridad que se analizan en el documento.

#### 5.4.3 Opiniones de expertos

No disponibles.

#### 5.4.4 Otras fuentes.

No disponibles.

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

#### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Disponemos del informe EPAR de la EMA (18 de octubre 2018).

A fecha 24 de abril de 2019, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los siguientes términos MeSH "ivacaftor AND cystic fibrosis AND aged 12 months, obteniéndose un resultado, que corresponde con el ensayo clínico pivotal ARRIVAL.

#### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio ARRIVAL, los efectos adversos *más frecuentes* son tos (74%), fiebre (37%), elevación de las transaminasas, AST (37%) y ALT (32%), rinorrea (32%), otitis media (21%), infección respiratoria (21%). Los *más graves* son estreñimiento (5%), síndrome de obstrucción intestinal (5%), eczema herpético (5%) y tos (5%).

En la cohorte A, tres (43%) de los siete niños presentaron efectos adversos, registrados como leves y no relacionados con el tratamiento o de relación desconocida. Estos tres niños presentaron tos, náuseas y caída. Uno de ellos presentó traumatismo cerebral.

Los efectos adversos registrados en la cohorte B del estudio se detallan en la siguiente tabla. La mayoría fueron leves o moderados y se consideran no relacionados o de relación desconocida con el fármaco.

Dos niños tuvieron tres efectos adversos graves. Uno de ellos presentó elevación asintomática de las enzimas hepáticas, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) y elevación de la ganmaglutamil-transferasa, Otro niño presentó eczema, síndrome de obstrucción intestinal, y estreñimiento.

Otros dos niños presentaron efectos adversos serios que obligó a la hospitalización. Uno de ellos por tos persistente que necesitó estancia hospitalaria durante dos semanas y necesidad de tratamiento con antibióticos intravenosos. El otro niño por eczema, síndrome de obstrucción intestinal y estreñimiento

Las pruebas de laboratorio muestran que 5 de los 18 niños (28%), incrementaron la concentración de AST, ALT o ambas más de tres veces los límites considerados normales (LSN). Tres niños presentaron elevaciones mayores a ocho veces el LSN. Los niños con elevaciones comprendidas entre tres y cinco veces los límites normales continuaron con el tratamiento. El tratamiento fue interrumpido en los dos niños con elevaciones superiores a ocho veces, pero fue reanudado y no se registraron más elevaciones. Ningún niño discontinuó con el tratamiento.

**Referencia: Rosenfeld et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children ages 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation. (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study.**

Estudio fase III, multicéntrico, de un solo brazo y dos partes. Se incluyen niños de 12 a 24 meses con fibrosis quística y mutación en CFTR al menos en un alelo.

**Resultados de seguridad**

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Ivacaftor 50mg N (19)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
- Niños con al menos un efecto adverso*	18 (95%)				
<b>-Efectos adversos graves:</b>					
-Estreñimiento	1(5%)				
-Síndrome de obstrucción intestinal	1(5%)				
-Eczema	1(5%)				
- Tos	1(5%)				
<b>-Efectos adversos en ≥10% de los niños:</b>					
-Tos	14(74%)				
-Fiebre	7 (37%)				
-Aumento de niveles de AST**	7 (37%)				
-Aumento de niveles de ALT**	6(32%)				
-Rinorrea	6(32%)				
-Otitis media	4(21%)				
-Infección tracto respiratorio superior	4(21%)				
-Aumento de la presión arterial.	3(16%)				
-Estreñimiento	3(16%)				
-Aumento de la ganma-glutamil transferasa	3(16%)				
-Test positivo a Pseudomonas	3(16%)				
-Vómitos	3(16%)				
-Aumento de niveles en sangre de lactato deshidrogenasa	2(11%)				
-Conjuntivitis	2(11%)				
-Deshidratación	2(11%)				
-Rinitis	2(11%)				

(\*) Cuando un niño presentaba múltiples eventos dentro de una categoría se contabilizó solo una vez dentro de esa categoría.

(\*\*) Valores por encima de los límites consideramos normales en niños.

**6.2 Ensayos Clínicos comparativos.**

El ensayo clínico a tener en cuenta es el estudio KIWI (10), realizado en niños de 2 años a menos de 6 años de edad. En esta población, las reacciones adversas registradas fueron similares a las encontradas en nuestra población de estudio.

Las más frecuentes fueron tos (56%), vómitos (29%) y elevación de las transaminasas.

5 pacientes (14,7%) presentaron un aumento de transaminasas superior a 3 veces el LSN. Los 5 pacientes presentaron niveles máximos de ALT o AST superiores 8 veces el LSN, que volvieron a los niveles basales tras interrumpir la administración de ivacaftor. El tratamiento se suspendió de forma definitiva en un paciente.

Los datos de este estudio se muestran en la siguiente tabla:

**Referencia: Davies et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fi brosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study.**

Estudio fase III, multicéntrico, de un solo brazo y dos partes. Se incluyen niños de 2 a 5 años con fibrosis quística y mutación en CFTR al menos en un alelo.

**Resultados de seguridad**

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Ivacaftor 50mg N (10)	Ivacaftor 75mg N (24)	Total N(34)	P	NNH o NND (IC 95%)
- Niños con al menos un efecto adverso	10 (100%)	23(96%)	33(97%)		
<b>-Efectos adversos graves:</b>					
-Exacerbaciones infecciosas pulmonales.	1(10%)	1(4%)	2(6%)		
-Sepsis relacionada con los dispositivos.	1(10%)	0	1(3%)		
-Test a pseudomonas positivo.	1(10%)	0	1(3%)		
- Aumento de niveles de enzimas hepáticas.					
-Vómitos	1(10%)	0	1(3%)		
-Convulsión	0	1(4%)	1(3%)		
<b>-Efectos adversos en ≥3 de los niños:</b>	0	1(4%)	1(3%)		
-Tos					
-Vómitos	4(40%)	15(63%)	19(56%)		
-Congestión nasal	3(30%)	7(29%)	10(29%)		
-Infecciones del tracto respiratorio superior.	4(40%)	5(21%)	9(26%)		
-Rinorrea	1(10%)	7(29%)	8(24%)		
-Cultivos Positivos	2(20%)	5(21%)	7(21%)		
-Pirexia	0	6(25%)	6(18%)		
-Aumento de las enzimas hepáticas	4(40%)	2(8%)	6(18%)		
-Exacerbaciones pulmonares infecciosas	3(30%)	2(8%)	5(15%)		
-Constipación					
-Rash Cutáneo					
-Infección en el cultivo	0(10%)	4(17%)	4(12%)		
-Otitis media	2(20%)	2(8%)	4(12%)		
-Tos Productiva	2(20%)	1(4%)	3(9%)		
-Sinusitis	2(20%)	1(4%)	3(9%)		
	0	3(13%)	3(9%)		
	2(20%)	1(4%)	3(9%)		

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

En el EPAR para la nueva indicación, hace referencia a que los efectos adversos que aparecen son típicos de los pacientes de fibrosis quística en este grupo de edad y que la mayoría fueron clasificados como leves o moderadas. No se registraron alteraciones de otros datos de laboratorio, signos clínicos, vitales o cambios anormales en el electrocardiograma.

Hace referencia a que es difícil hacer una evaluación completa de la eficacia debida a las deficiencias del estudio, sobretudo la corta duración y tamaño de la muestra.

En general, no se identificaron nuevos eventos adversos o reacciones adversas a los medicamentos. Los eventos adversos, incidencia y la relación son comparable a la de los estudios de fase 3 anteriormente realizados para indicaciones aprobadas.

Según la normativa europea en relación a la seguridad (artículo 107c, apartado 7, de la Directiva 2001/83 / EC), se deben presentar informes periódicos sobre la seguridad de este fármaco.

Se establece también referencia a un plan de gestión de riesgos y de farmacovigilancia.

La seguridad a largo plazo en estos niños de 12 a 24 meses de edad se está evaluando en el estudio de extensión cuyos resultados se publicarán en marzo de 2022.

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

#### Precauciones en pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 12 meses con una mutación de apertura del canal (clase III). No se dispone de datos.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.

Contiene *lactosa* como excipiente de declaración obligatoria. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de *sodio* (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

### Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. A pesar de que no hay datos de interacciones en niños, tener en cuenta y vigilar estrechamente a los niños que tomen Ivacaftor con otros fármacos.

#### - Medicamentos que afectan a la farmacocinética de ivacaftor:

##### Inductores de CYP3A:

No se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A, tales como **rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*). La administración conjunta de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó la exposición a ivacaftor (AUC) en un 89 % y a hidroximetil-ivacaftor (M1), aunque en menor grado que a ivacaftor.

No se recomienda un ajuste de la dosis cuando se utilice junto con inductores débiles o moderados de CYP3A.

##### Inhibidores de CYP3A:

Ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A. La administración conjunta con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor (determinada como área bajo la curva [AUC]) en 8,5 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir si se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A, tales como **ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina**.

La administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, aumentó la exposición a ivacaftor en 3 veces y a su metabolito M1, aunque en menor grado que a ivacaftor. Se recomienda disminuir la dosis de Kalydeco en los pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A, tales como **fluconazol y eritromicina**.

La administración conjunta de ivacaftor con **zum de pomelo**, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición a ivacaftor. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento.

**Ciprofloxacino:** La administración conjunta de ciprofloxacino con ivacaftor no afectó a la exposición a ivacaftor. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra conjuntamente con ciprofloxacino.

#### -Medicamentos a los que afecta ivacaftor:

La administración de ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica de los medicamentos que son sustratos sensibles de CYP3A, P-gp y/o CYP2C9, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

##### Sustratos de CYP2C9:

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Se recomienda controlar la razón internacional normalizada (INR) durante la administración conjunta con **warfarina**. Los otros medicamentos cuya exposición puede verse aumentada incluyen **glimepirida y glipizida**; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.

##### Digoxina y otros sustratos de P-gp:

La administración conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la P-gp por ivacaftor. La administración puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se recomienda tener precaución y controlar de forma adecuada cuando se administre junto con digoxina u otros sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho como ciclosporina, **everolimus, sirolimus o tacrolimus**.

**Sustratos de CYP3A:**

La administración conjunta con **midazolam** (oral), un sustrato de CYP3A sensible, aumentó la exposición a midazolam en 1,5 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de CYP3A por ivacaftor

**Monitorización de efectos adversos:**

**-Efecto en las pruebas de la función hepática:** Se recomienda realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En todos los pacientes con antecedentes de aumentos de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente de las pruebas de la función hepática. En caso de un aumento significativo de las aminotransferasas (p. ej., pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y hacer un seguimiento estrecho de los análisis de laboratorio hasta que remitan las anomalías. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y riesgos de reanudar el tratamiento.

**-Insuficiencia renal:** Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor, en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

**-Pacientes después de un trasplante de órganos:** Ivacaftor, no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados.

**-Cataratas** Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado al tratamiento. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con ivacaftor.

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

No se puede calcular un coste incremental ya que se trata de un fármaco que se añade al resto de tratamientos disponibles, no siendo una alternativa a los mismos. Los cálculos se realizan con el precio notificado, siendo el mismo para ambas presentaciones.

	Kalydeco 50mg 56(4x14). Granulado en sobres	Kalydeco70mg 56(4x14) Granulado en sobres
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>	18.778,15 €	18.778,15 €
<b>Posología</b>	Peso<14kg, 50mg de granulado C/12 horas.	Peso entre 14 <25 kg 75 mg de granulado C/12h
<b>Coste día o por ciclo</b>		
<b>Coste tratamiento completo ** o tratamiento/año</b>	244.786,59€	244.786,59€

\*Cálculos con precio notificado sujeto a posibles descuentos.

**7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados**

No procede.

**7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios**

No procede.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

La incidencia de esta enfermedad varía de 1 de cada 2500 a 1 de cada 5000 recién nacidos, según la mayoría de publicaciones. Sin embargo, en España aún no se ha podido realizar un estudio de incidencia fiable. Por los datos obtenidos, se cree que puede estar alrededor de 1 de cada 3500. Así pues, una de cada 35 personas es portadora del gen que provoca la FQ

En Andalucía el número de personas con FQ es superior a 450, según los pacientes censados por la Asociación Andaluza contra la FQ.

En el informe de posicionamiento terapéutico de Ivacaftor, publicado el 31 de mayo de 2016, hace referencia a un artículo de Alonso y col (\*) que muestra que en España existe una gran heterogeneidad alélica. En este artículo la prevalencia de alelos G551D, S549R y G1244E está por debajo del 0,5% de la muestra estudiada siendo el más frecuente de todos ellos S549R.

Teniendo en cuenta estos datos de prevalencia alélica, podemos calcular ningún o un paciente al año aproximadamente.

#### Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes en España	Coste incremental por paciente (€)	Impacto económico anual	NNT	Unidades de eficacia anuales
1 paciente (datos nacionales)	244.786,59€	244.786,59€	-	-

\*Cálculos con precio notificado sujeto a posibles descuentos.

A pesar de que el número de pacientes que iniciaran tratamiento es bajo, el impacto económico es muy elevado. Hay que tener en cuenta que son pacientes con tratamiento crónico, que se tratarán de forma prolongada, teniendo en cuenta una esperanza de vida en estos pacientes de en torno 40-50 años.

### 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

### 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

### 8.1 Descripción de la conveniencia

Se trata de un fármaco que se añadiría de base junto a las terapias habituales, y que se administra dos veces al día como granulado en sobre oral, y se debe tomar junto con un alimento o un aperitivo que contenga grasas para que la biodisponibilidad sea la deseada.

Se dispensaría en el Servicio de farmacia del hospital, ya que se trata de un fármaco oral que puede administrarse por los padres o cuidador/a en el domicilio.

### 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En el informe EPAR de ivacaftor se muestran los resultados de aceptabilidad/palatabilidad en el estudio ARRIVAL. La palatabilidad se verificó el día 1 (Parte B) y fue evaluada por los padres/cuidador. Independientemente de la reacción del paciente (que fue negativa solo en algunos casos), en todos los casos se administró la cantidad total (5 ml, es decir, una cucharadita). Por lo tanto, la formulación de gránulos es aceptable en la población objetivo. La fórmula farmacéutica en gránulos mejora la adherencia y administración en bebés y podría traducirse en una mejora en la efectividad del tratamiento.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.



## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

### A) Aspectos clínico-terapéuticos

#### **EFICACIA:**

Los datos disponibles de eficacia en el estudio pivotal ARRIVAL, demuestran que los parámetros nutricionales evaluados en los niños de 12 a <24 meses, fueron generalmente comparables con la de los niños sin FQ, con peso y talla normal para la edad, y puntuaciones z (talla, peso e IMC) normales, con una velocidad de crecimiento que se consideró adecuada y normal para la edad y se mantuvo a lo largo de las 24 semanas de tratamiento, pudiendo considerarse como variables finales de eficacia con resultados comparables a los obtenidos en la población de niños menores de 6 años. La comparación de los parámetros nutricionales con las cohortes históricas de pacientes que no recibieron ivacaftor (tal como solicitó el CHMP), demuestran la mejora en el crecimiento que aportaría añadirlo al tratamiento estándar.

La concentración de cloruro en sudor (objetivo secundario) se redujo de forma sustancial y se mantuvo en el tiempo, lo que se considera un buen marcador de la mejora en la función del CFTR y por lo tanto este dato muestra que añadir ivacaftor aportaría una mejora clínicamente relevante añadido al tratamiento estándar en la función pulmonar en esta población.

En cuanto a la mejora en la función pancreática exocrina, los datos sobre el tripsinógeno inmunorreactivo son difíciles de interpretar en ausencia de un grupo de control. En cuanto a la Elastasa-1-fecal, también se necesitan datos de más de 24 semanas. Por lo que los resultados obtenidos en el ensayo en cuanto a la mejora en la función pancreática exocrina no serían de relevancia clínica.

En el estudio, el aclaramiento pulmonar y las exacerbaciones pulmonares se midieron de forma opcional, y en el informe EPAR no se especifican estos resultados. Solo se comentan los resultados en el artículo del estudio ARRIVAL: 8 (42%) de 19 niños tuvieron 13 exacerbaciones pulmonares, y 5 (26%) de 19 niños tuvieron ocho exacerbaciones pulmonares, según la definición del protocolo. En la práctica clínica la función pulmonar no se puede medir en este grupo de edad y, si se pudo, no fue podían extraerse resultados fiables de mejora en la enfermedad. El CHMP concluyó que las pruebas de función pulmonar no deben utilizarse como objetivos finales en los estudios y en la práctica clínica en este grupo de edad.

#### **SEGURIDAD:**

Los datos de seguridad observados sugieren que ivacaftor es un medicamento con un perfil de seguridad aceptable. La reacción adversa que hasta la fecha ha sido identificada como grave y que puede dar lugar a la interrupción transitoria o definitiva del tratamiento es el incremento de transaminasas que pueden ser monitorizadas en la práctica clínica. Por ello, se recomienda monitorizar la función hepática antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces.

Otras reacciones adversas descritas de gravedad leve a moderada en este grupo de pacientes fueron tos (74%), fiebre (37%), rinorrea (32%), otitis media (21%) e infección respiratoria (21%).

### B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

#### **COSTE:**

El tratamiento supone un coste de 244.786,59 euros por paciente. El número anual de pacientes teniendo en cuenta una frecuencia alélica baja en España sería de un paciente al año en un hospital medio, por lo tanto un coste de 244.786,59 euros.

Sería necesario disponer de un registro a nivel nacional para conocer de forma más exacta el número de pacientes candidatos y las mutaciones implicadas, que permita un cálculo del verdadero impacto económico anual.

## 9.2 Decisión

D-1: SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

Esta decisión está sujeta a posibles modificaciones, una vez se disponga de Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) y decisión de financiación en España.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

La decisión de iniciar tratamiento con ivacaftor deberá tomarse de manera individual, considerando la situación clínica de cada paciente. Los pacientes diagnosticados y con las mutaciones en el gen *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S5P*, *S549N* o *S549R* (pacientes de 12 meses y mayores con un peso de 7 kg a menos de 25 kg) condiciones que se exigen en los estudios incluidos.

El seguimiento de los pacientes que inician tratamiento con ivacaftor debe incluir:

- La monitorización de cloro en sudor (que puede realizarse ya a los 15 días del inicio del tratamiento).
- El seguimiento de las exacerbaciones pulmonares que requieren tratamiento antibiótico.
- El seguimiento semestral de las curvas pondoestaturales tras el inicio del tratamiento en niños (de particular relevancia en aquellos que no pueden realizar espirometría), para comparación con su evolución en el año previo al inicio del tratamiento.
- Se podría considerar la determinación semestral de la elastasa-1 fecal en los niños más pequeños para comparación con los valores previos al inicio del tratamiento y su tendencia a lo largo del mismo.

No se recomienda el tratamiento con ivacaftor en los siguientes casos:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes trasplantados.

## 9.4 Plan de seguimiento

Ya que no se conocen los beneficios/ riesgos a largo plazo de esta terapia sería conveniente hacer un seguimiento estrecho en estos pacientes y establecer unos criterios de retirada del fármaco:

Al inicio, en la primera visita y a los 6 meses se realizará la prueba de cloruros en sudor; posteriormente se controlará anualmente. Los pacientes se consideran respondedores si:

- a) el nivel de cloruros en sudor baja por debajo de 60 mmol/L ó
- b) el nivel de cloruros en sudor disminuye un 30%.

En caso de que el paciente presente un valor basal por debajo de 60 mmol/L, se considera que responde si:

- c) el nivel de cloruros en sudor disminuye un 30% ó
- d) El FEV1 no se establece como criterio de retirada de ivacaftor, al no poder determinarse por la edad de los pacientes.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Kalydeco®. [Acceso: 13 Abril 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.htmlhttps://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112782003/FT\\_112782003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.htmlhttps://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112782003/FT_112782003.pdf)
- 2- Informe de posicionamiento terapéutico. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lumacaftor e ivacaftor (Orkambi®) en pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación F508del. AEMPS Fecha de publicación: 16 agosto 2018. [Acceso: Abril 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lumacaftor-ivacaftor-Orkambi-fibrosis-quistica-F508del.pdf>
- 3- Informe de posicionamiento terapéutico PT\_IVACAFTOR/V3/31052016. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ivacaftor. AEMPS Fecha de publicación: 31 mayo 2016. [Acceso: Abril 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ivacaftor-Kalydeco-Fibrosis-quistica.pdf>
- 4- European Public Assessment Report (EPAR) de la indicación. European Medicines Agency (EMA). [Acceso: 17 Abril 2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0069-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- 5- Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc diagn ter pediatri*. 2017; 1: 299-319.
- 6- Informe CAMUH. *CatSalut* 2015. Ivacaftor (Kalydeco®) per al tractament de la fibrosi quística. [Acceso: Abril 2019]. Disponible en: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/pasftac/catfac/camuh/ivacaftor\\_fibrosi\\_quistica\\_camuh\\_aguas2015.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/pasftac/catfac/camuh/ivacaftor_fibrosi_quistica_camuh_aguas2015.pdf)
- 7- Ficha técnica FDA Kalydeco. [Acceso: Abril 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=207925>  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/203188s028,207925s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203188s028,207925s007lbl.pdf)
- 8- [Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, Tian S, Schneider J, Cunningham S, Davies JC; ARRIVAL study group.](#) Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 545–53.
- 9- Guía Asistencial de Fibrosis Quística. Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras de Andalucía (PAPER). Mayo 2011. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. [Acceso: Mayo 2019]. Disponible en: [https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud\\_5af95875d0f05\\_fibrosis\\_01.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af95875d0f05_fibrosis_01.pdf)
- 10- [Davies JC](#)<sup>1</sup>, [Cunningham S](#)<sup>2</sup>, [Harris WT](#)<sup>3</sup>, [Lapey A](#)<sup>4</sup>, [Regelmann WE](#)<sup>5</sup>, [Sawicki GS](#)<sup>6</sup>, [Southern KW](#)<sup>7</sup>, [Robertson S](#)<sup>8</sup>, [Green Y](#)<sup>9</sup>, [Cooke J](#)<sup>9</sup>, [Rosenfeld M](#)<sup>1</sup> Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI). *Lancet Respir Med*. 2016 Feb;4(2):107-15. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00545-7. Epub 2016 Jan 21
- 11- Francisco Araujo Rodríguez F, Gándara Ladrón de Guevara MJ. Informe de Ivacaftor en el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad y mayores que tengan una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, o S549R. De 18 años y mayores con una mutación R117H en el gen CFTR. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2016. Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

## 11. ANEXOS

### APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.

<b>Tabla 5.2.b.1 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) Evaluaciones del riesgo de sesgo</b>			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	This was a single-treatment-arm study. The ARRIVAL study is a multicentre, phase 3, single-arm, two-part study of ivacaftor.	-	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	This was a single-treatment-arm study. The ARRIVAL study is a multicentre, phase 3, single-arm, two-part study of ivacaftor.	-	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	This was an open-label study.	No tiene enmascaramiento	Riesgo poco claro
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores	This was an open-label study.		Riesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Data were reviewed by an independent data monitoring committee.	No tiene enmascaramiento. Los resultados fueron evaluados por un Comité independiente.	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	The funder of the study had a role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, and the writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.	-	Alto riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	Data were reviewed by an independent data monitoring committee. Eight (42%) of 19 children had 13 pulmonary exacerbations or five (26%) of 19 children had eight pulmonary exacerbations, depending on the definition used (appendix). Measurement of lung clearance index and infant pulmonary function testing were optional.		Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>			

### APARTADO 5.2.b.B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

<b>5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO</b>		
	SI / NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI/NO	El estudio es de un solo brazo, y estaría justificado la ausencia de grupo control, ya que en la actualidad no se dispone de otros fármacos aprobados para la misma indicación en la población estudiada, y no sería ético el tratamiento con placebo.

¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Los cambios absolutos medios en los parámetros nutricionales se considerarían clínicamente relevantes, además según el informe EPAR de la EMA podrían extrapolarse los resultados obtenidos con ivacaftor en los estudios realizados en niños <6 años a la población de 12 a < 24 meses.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Población similar a la de otros estudios de ivacaftor en niños y adultos con FQ, excluyendo la edad.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI/NO	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	Revisión de los resultados por un Comité independiente. El financiador del estudio tuvo un papel en el diseño del estudio, y en la recopilación, análisis, interpretación de los datos y la redacción del informe. El autor correspondiente tuvo acceso completo a todos los datos del estudio y tuvo la responsabilidad final de la decisión de enviar para su publicación.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Cristina Palomo Palomo\*, María José Gándara Ladrón de Guevara\*\*
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Infanta Elena\*, Hospital Virgen de las Nieves\*\*
- **Institución que le vincula al informe:** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/es: Cristina Palomo Palomo y María José Gándara Ladrón de Guevara

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO X

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales** (En caso afirmativo especificar):  SI  NO X

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

FECHA

FIRMA