



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT_IVACAFITOR/V2/11062015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ivacaftor (Kalydeco®)

Fecha de publicación: 17 de junio de 2015

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética, 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). El CFTR actúa fundamentalmente como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico. Se localiza en la superficie apical de células epiteliales de diferentes órganos tales como pulmón, páncreas, intestino, etcétera, en los que su disfunción tiene como consecuencia una deshidratación de las secreciones producidas y la producción de un moco espeso responsables de las manifestaciones de la enfermedad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, etcétera.). La afectación pulmonar es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ (1).

Las mutaciones del gen que codifica para la proteína CFTR se clasifican según el defecto funcional que causan (1). La mutación más frecuente es la mutación de clase II *F508del* que se caracteriza por la síntesis de una proteína alterada que no alcanza, o lo hace en una cuantía muy disminuida, la superficie apical de la célula. La mutación *G551D* y el resto de mutaciones para las que ivacaftor está autorizado son mutaciones de clase III, todas ellas mutaciones de cambio de sentido que dan lugar a una reducción en la actividad del canal, esto es, del tiempo en que el canal permanece abierto y puede transportar cloro.

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* (2). 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 (3). No se dispone de datos sobre prevalencia alélica de mutaciones de clase III en España procedentes de un registro de FQ. El artículo de Alonso y col (4) 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*.

Actualmente, el tratamiento de los pacientes con FQ 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. 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).

IVACAFITOR (KALYDECO®)

Kalydeco® está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 6 años y que presentan alguna de las siguientes mutaciones: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en al menos un alelo del gen *CFTR* (5).

Ivacaftor está disponible en comprimidos recubiertos de 150mg. La posología recomendada es 150mg cada 12 horas coincidiendo con la ingesta de comida rica en grasas debido al aumento de exposición sistémica (de 2 a 4 veces) que ello produce (5).

El tratamiento debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con fibrosis quística y se debe comprobar que efectivamente los pacientes presentan una de las mutaciones de apertura (clase III) arriba mencionadas, en al menos, uno de los alelos del gen *CFTR*.

Farmacología

Farmacocinética

La biodisponibilidad absoluta de ivacaftor no se conoce dado que no existe una formulación intravenosa. La administración concomitante con alimentos grasos incrementa la exposición sistémica entre 2 a 4 veces con una *t_{max}* de aproximadamente 4 horas. En consecuencia, la ficha técnica autorizada de ivacaftor (5) recomienda que se administre con comida preferentemente de contenido graso elevado.

No se ha estudiado de forma específica si en su absorción en el tubo gastrointestinal participan transportadores específicos susceptibles de fenómenos de saturación.

Tanto ivacaftor como sus metabolitos M1 y M6 (ver a continuación) se unen a proteínas plasmáticas en más de un 90%. En voluntarios sanos, la media (SD) del volumen de distribución aparente de ivacaftor tras administración de 150 mg cada 12 horas con alimentos durante 7 días es de 353 l (122) y su semivida de eliminación es de aproximadamente 12 horas tras dosis única.

Ivacaftor se metaboliza principalmente por oxidación a través del citocromo CYP3A4, siendo el metabolito M1 (hidroximetil ivacaftor) farmacológicamente activo. Otro metabolito (M6 o carboxilato de ivacaftor) se considera farmacológicamente inactivo.

Ivacaftor se elimina fundamentalmente por vía biliar. La cantidad de ivacaftor inalterado y metabolitos que se excretan en orina es aproximadamente del 5%.

Estudios de interacción

Los inhibidores del isoenzima CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) producen un aumento significativo del AUC de ivacaftor. En caso de que ivacaftor se deba administrar con inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina) se recomienda espaciar la dosis de ivacaftor a un comprimido de 150 mg dos veces a la semana. Puesto que no se dispone de datos clínicos estos pacientes deberían ser objeto de especial seguimiento por parte de los médicos prescriptores. Cuando se administra Kalydeco con inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej. fluconazol, eritromicina) la dosis se debe reducir a 150mg al día.

Por este motivo, durante el tratamiento con ivacaftor se deben evitar bebidas y alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas.

No se recomienda el uso de ivacaftor si el paciente está recibiendo inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan).

Ivacaftor y su metabolito M1 inhiben el CYP3A y la glicoproteína P (gp-P). La coadministración con midazolam (oral), un sustrato del CYP3A4, aumentó la exposición a midazolam en 1,5 veces. Por tanto, la utilización concomitante con midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam debe hacerse con precaución, vigilando los posibles efectos adversos asociados a benzodiazepinas. Así mismo, el uso de digoxina (sustrato de la gp-P) se debe hacer con precaución, monitorizando los posibles signos y síntomas de intoxicación digitalica. Otro tanto cabe decir del uso concomitante con ciclosporina o tacrolimus. Ivacaftor puede inhibir el CYP2C9. Por lo tanto, se debe vigilar el INR en caso de administración simultánea con anticoagulantes orales.

Aunque ivacaftor puede incrementar ligeramente la C_{max} de etinilestradiol y la C_{min} de noretisterona, no es de esperar que se produzcan interacciones relevantes con anticonceptivos hormonales.

No es necesario el ajuste de dosis de sustratos del CYP2C8 ni del CYP2D6 (p.ej., desipramina) cuando se administran junto con ivacaftor.

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia hepática moderada la dosis debe reducirse a 150 mg una vez al día. Ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave por lo que su uso en estos pacientes no está recomendado. Si se considera necesario tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave, se debe comenzar por 150 mg cada dos días y modificar la dosis en función de la respuesta y del estado clínico del paciente. Puesto que no se dispone de datos clínicos sería conveniente vigilar a estos pacientes de forma estrecha.

Aunque no se necesitan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, se recomienda precaución al administrar ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave.

Aunque en el desarrollo clínico de ivacaftor los niños (6 a 11 años de edad) recibieron una dosis fija de 150 mg cada 12 horas, al igual que los adolescentes y los adultos, la exposición sistémica estimada en niños de 6 a 11 años de edad es superior a la que presentan los adolescentes y adultos.

Farmacodinamia

El mecanismo de acción de ivacaftor se ha estudiado únicamente *in vitro*, esto es, en células modificadas para expresar la proteína CFTR alterada como consecuencia de la presencia de las mutaciones anteriormente mencionadas. En estos ensayos *in vitro*, la adición de ivacaftor causó un incremento en el transporte de cloro mediado por el CFTR (6). Sin embargo, el mecanismo íntimo responsable del efecto observado *in vitro* se desconoce. La relevancia clínica de la mejoría en la actividad del CFTR puede ser variable dependiendo del daño estructural del órgano considerado. No se ha observado correlación entre los resultados *in vitro* y la respuesta del cloro en sudor o del volumen espiratorio máximo en un 1 segundo (VEMS).

La pauta posológica de ivacaftor seleccionada para los estudios de fase III se basó en los resultados de un estudio de fase II (estudio 101) en el que se investigaron dosis crecientes de ivacaftor por un período mínimo de 14 días en pacientes con al menos una mutación *G551D* en el *CFTR*. Se estudió *in vivo* el efecto de ivacaftor sobre la actividad del CFTR a través del análisis del cloro en sudor y del transporte iónico a través del epitelio nasal (diferencia de potencial nasal transepitelial). En este estudio la dosis de 150mg cada 12 horas produjo una mediana (rango) de cambio del cloro en sudor desde la basal hasta el día 14 de -56.0 mmol/L (-68.0 , -16.0) y de -59.5 mmol/L (-66.0 , -19.0) en el día 28. En cuanto a la diferencia de potencial nasal transepitelial, la perfusión de una solución libre de cloro en conjunción con isoproterenol (beta-agonista) produjo un cambio (mV) medio en la diferencia de potencial nasal de -4.63 mV en el día 14 y -5.26 mV con posterioridad al día 14. En el grupo

placebo estos valores fueron -0.33 mV y -0.49 mV, respectivamente.

Eficacia

La eficacia y la seguridad de ivacaftor en pacientes con al menos una mutación *G551D* en el *CFTR* se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de 48 semanas de duración (estudios 102 y 103). El estudio 102 incluyó pacientes de 12 años y mayores (N=161) mientras que el estudio 103 incluyó a niños de 6 a 11 años (N=52). En ambos estudios se incluyeron únicamente pacientes con FQ y la mutación *G551D* en uno de los alelos del gen *CFTR* y con un valor basal del porcentaje predicho del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEMS) igual o superior al 40%. El peso corporal mínimo para participar en los estudios fue de 15 kg.

El diagnóstico de FQ se documentó por (a) la determinación de cloro en sudor igual o superior a 60 mmol/l o por la presencia de 2 mutaciones causantes de FQ y (b) la presencia de enfermedad sinopulmonar o alteraciones gastrointestinales/nutricionales.

Los pacientes de ambos estudios se aleatorizaron para recibir 150mg de ivacaftor o placebo cada 12 horas con alimentos de contenido graso durante 48 semanas, además de los tratamientos que ya tuviesen prescritos para su enfermedad (p. ej., tobramicina, dornasa alfa, etcétera.). En los ensayos pivotaes no se permitió el uso de SSH.

La variable principal de eficacia se evaluó a las 24 semanas de tratamiento y consistió en el cambio absoluto respecto a la basal en el porcentaje predicho del VEMS. Para comprobar la durabilidad de la respuesta esta se evaluó también a las 48 semanas de tratamiento.

Las características basales de la población reclutada se exponen a continuación. La edad media (DE) de los pacientes en el grupo placebo e ivacaftor considerados de forma conjunta fue de 25,5 años (9,54) en el estudio 102 y de 8,9 años (1,91) en el 103. El peso corporal medio (DE) fue de 61,5 kg (14,06) y de 30,9 kg (8,63), respectivamente. En el estudio 102, la media (DE) del porcentaje predicho del VEMS fue de 63,7% (16,8) en el grupo placebo y de 63,5% (16,1) en el grupo ivacaftor. En el estudio 103 estos valores fueron como sigue: 83,7% (20,4) y 84,7% (15,8%), respectivamente. En el estudio 102 la media (DE) de cloro en sudor en el grupo placebo fue de 100,1 mmol/l (10,6) y de 100,4 (10,0) en el grupo ivacaftor. Estos valores en el estudio 103 fueron como sigue: 104,8 mmol/l (8,9) y 104,3 mmol/l (14,5), respectivamente.

La mayoría de los pacientes reclutados presentaban la mutación *F508del* en el segundo alelo (75,8% en el estudio 102 y 80,8% en el estudio 103). Aunque la presencia de un valor sobre el porcentaje predicho del VEMS por debajo de 40% fue un criterio de exclusión, hay datos en un número limitado de pacientes (n=12) con función pulmonar por debajo de un 40%. La mayor parte de los pacientes en ambos estudios tenía enfermedad pancreática exocrina si se juzga a partir del porcentaje de pacientes que recibían suplementos de enzimas pancreáticas previamente a la entrada en los estudios (90,1% de pacientes en el estudio 102 y 96,2% en el estudio 103). Respecto al uso de medicación destinada a mejorar la función pulmonar, más pacientes en el grupo de placebo que en el de ivacaftor en el estudio 102 estaban recibiendo tratamiento con dornasa alfa (73,1% frente a 65,1%), salbutamol (53,8% frente a 42,2%), tobramicina (44,9% frente a 33,7%) y fluticasona/salmeterol (41,0% frente a 27,7%). Debido a que en los dos ensayos la recogida y seguimiento de datos microbiológicos se dejó a criterio de los investigadores, existe una falta de documentación reglada de este tipo de información.

La tabla 1 resume los resultados de eficacia en ambos ensayos (7).

Tabla 1 Resultados de eficacia, estudios 102 y 103

Variable		Estudio 102	Estudio 103
		Diferencia de tratamientos (IC95%)	Diferencia de tratamientos (IC95%)
Cambio absoluto medio en FEV1% (%)	Valor basal hasta sem. 24	10,6 (8,6, 12,6)	12,5 (6,6; 18,3)
	Valor basal hasta sem. 48	10,5 (8,5, 12,5)	10,0 (4,5; 15,5)
Cambio absoluto medio del cloro en sudor (mmol/l)	Valor basal hasta sem. 24	-49,7 (-51,3, -44,5)	-54,3 (-61,8; -46,8)
	Valor basal hasta sem. 48	-48,1 (-51,5, -44,7)	-53,5 (-60,9; -46,0)
Cambio absoluto medio en el dominio respiratorio del CFQ-R ¹ (puntuación)	Valor basal hasta sem. 24	8,1 (4,7, 11,4)	6,1 (-1,4, 13,5)
	Valor basal hasta sem. 48	8,6 (5,3, 11,9)	5,1 (-1,6, 11,8)
Cambio absoluto medio peso corporal (kg)	Semana 24	2,8 (1,8, 3,7)	1,9 (0,9; 2,9)
	Semana 48	2,7 (1,3, 4,1)	2,8 (1,3, 4,2)
Cambio absoluto medio IMC ² (kg/m ²)	Semana 24	0,94 (0,62, 1,26)	0,81 (0,34, 1,28)
	Semana 48	0,93 (0,48, 1,38)	1,09 (0,51, 1,67)
Cambio medio en la puntuación z ³	Puntuación z del peso para la edad en la semana 48	0,33 (0,04; 0,62)	0,39 (0,24, 0,53)
	Puntuación z del IMC para la edad en la semana 48	0,33 (0,002; 0,65)	0,45 (0,26, 0,65)

¹Datos agregados de las versiones para adultos/adolescentes y niños de 12 a 13 años de edad en el estudio 102. ²IMC: Índice de Masa Corporal. ³Pacientes menores de 20 años.

En los estudios 102 y 103 ivacaftor demostró tener un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante sobre la función pulmonar, con una diferencia (IC95%) respecto a placebo de 10,6% (8,6; 12,6) en el estudio 102 y de 12,5% (6,6; 18,3) en el estudio 103 medida como el cambio absoluto medio hasta la semana 24 de tratamiento respecto al valor basal en el porcentaje predicho del VEMS. Este cambio se mantuvo en el tiempo hasta las 48 semanas siendo la diferencia respecto a placebo de 10,5 % (8,5, 12,5) y 10,0% (4,5, 15,5) en los estudios 102 y 103, respectivamente.

Los resultados de la evaluación de las variables secundarias de eficacia, entre ellas el cambio absoluto en el dominio respiratorio del cuestionario revisado de calidad de vida específico para fibrosis quística (CFQ-R, en sus siglas en inglés), el cambio absoluto en peso corporal, el número de exacerbaciones pulmonares, así como el tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar, apoyan la eficacia de ivacaftor.

Las exacerbaciones pulmonares (EP) se definieron por la necesidad de añadir o modificar el tratamiento antibiótico (intravenoso, oral o inhalado) junto con la presencia de al menos 4 de 12 síntomas y signos de empeoramiento de la enfermedad. En el estudio 102, a las 48 semanas de tratamiento, 44 pacientes en el grupo placebo presentaron 99 EP frente a 28 pacientes que presentaron 47 eventos en el grupo de ivacaftor. La tasa de eventos (IC95%) fue 0,43 (0,27, 0,68). El porcentaje estimado de pacientes sin exacerbaciones pulmonares en la semana 48 fue de 67% en el grupo de ivacaftor y de 41% en el grupo placebo. Hasta la semana 48 se observó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de EP de un 54,5% en el grupo de ivacaftor con respecto al grupo placebo (hazard ratio, IC95%: 0,46 (0,28, 0,73)).

En el estudio 103 el número de EP fue bajo en ambos grupos y, en consecuencia, no se llevó a cabo su análisis estadístico.

En ninguno de los estudios principales se determinaron variables farmacodinámicas que reflejen la función pancreática exocrina (p.ej., determinación de sales biliares en heces) y no existe, por tanto, evidencia directa de que ivacaftor mejore la función pancreática exocrina. La única evidencia que existe es indirecta ya que la medida del cambio absoluto en el peso corporal favorece al grupo de ivacaftor en ambos ensayos. En el caso de los niños el aumento de peso debe ser valorado en el contexto del proceso normal de crecimiento que experimentan. De ahí que se presente para pacientes menores de 20 años el análisis de la puntuación z del peso para la edad que muestra diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento con ivacaftor.

A los pacientes de los estudios 102 y 103 que finalizaron las 48 semanas de tratamiento se les ofreció la posibilidad de continuar tratamiento en un estudio de extensión no controlado de 96 semanas de duración, el estudio 105 (8), en el que los pacientes que recibían placebo en los estudios 102 y 103 pasaron a recibir tratamiento con ivacaftor y los pacientes en tratamiento con ivacaftor continuaron recibiendo placebo. Ciento cuarenta y cuatro (144) pacientes del estudio 102 pasaron al estudio 105, 67 en el grupo placebo/ivacaftor y 77 en el grupo ivacaftor/ivacaftor. Cuarenta y ocho (48) pacientes del estudio 103 pasaron al estudio 105, 22 en el grupo placebo/ivacaftor y 26 en el grupo ivacaftor/ivacaftor. Setenta y nueve pacientes (41%) recibieron SSH como medicación concomitante, 35 pacientes (39,3%) en el grupo placebo/ivacaftor y 44 pacientes (42,7%) en el grupo ivacaftor/ivacaftor.

Los resultados a la semana 144 muestran que los pacientes adolescentes y adultos del grupo ivacaftor/ivacaftor mantuvieron la mejoría observada en la semana 48 del estudio inicial (día 0 hasta la semana 48) en el porcentaje predicho de VEMS. No hubo ninguna mejoría adicional en el estudio 105 (desde la semana 48 hasta la semana 96). Los pacientes del grupo placebo/ivacaftor experimentaron un cambio absoluto medio (DE) en el porcentaje predicho del VEMS desde la basal en el estudio 105 hasta la semana 96 de 9,5% (11,2). Los resultados observados en niños de edad comprendida entre 6 y 11 años (ambos inclusive) son similares con un cambio medio (DE) en el porcentaje predicho de VEMS de 0,6% (9,1) en el grupo ivacaftor/ivacaftor y de 10,5% (11,5) en el grupo placebo/ivacaftor desde la basal en el estudio 105 hasta la semana 96.

En el grupo placebo/ivacaftor de pacientes procedentes del estudio 102, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue mayor en el estudio inicial cuando los pacientes recibían placebo (1,34 eventos/año) que durante el estudio 105 (0,48 eventos/año desde la basal hasta la semana 48 y 0,67 acontecimientos/año desde la semana 48 hasta la semana 96). La tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares en el grupo ivacaftor/ivacaftor fue de 0,57 eventos/año durante el estudio 102. Durante el estudio 105, la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares fue de 0,91 eventos/año hasta la semana 48 y de 0,77 eventos/año desde la semana 48 hasta la semana 96.

Ivacaftor se ha estudiado también en pacientes homocigotos para la mutación *F508del*. En el único ensayo clínico presentado en esta población no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en términos de función pulmonar. El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 16 en el porcentaje predicho del VEMS (variable principal de eficacia) fue de 1,5 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de -0,2 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia entre tratamientos fue de 1,7 puntos porcentuales (IC 95%: 0,6; 4,1) (9).

La eficacia de ivacaftor en pacientes con FQ, de edad igual o superior a 6 años y con al menos una de las siguientes mutaciones de apertura del gen *CFTR* distintas de *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*,

G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D) se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y cruzado (estudio 111) de 8 semanas de duración en el que ivacaftor 150 mg cada 12 horas se comparó con placebo (10). Este estudio tuvo además una extensión abierta de 16 semanas de duración. Estos pacientes están siendo tratados actualmente en un estudio abierto de extensión en el que reciben ivacaftor durante 96 semanas.

Treinta y nueve pacientes fueron incluidos en el ensayo y aleatorizados a dos secuencias de tratamiento (ivacaftor durante 8 semanas seguido de un período de lavado de 4 a 8 semanas y de placebo durante 8 semanas; la segunda secuencia consistió en placebo durante 8 semanas, seguido del período de lavado y de 8 semanas de tratamiento con ivacaftor). Los pacientes continuaron recibiendo los tratamientos prescritos anteriormente para la FQ con la excepción de suero salino hipertónico inhalado, cuyo uso no estuvo permitido durante la parte cruzada del ensayo clínico. El valor medio del VEMS basal en los pacientes tratados con placebo fue 79,3%, mientras que en los pacientes tratados con ivacaftor este valor fue 76,4%.

La variable principal de eficacia fue el cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 8 en el porcentaje predicho del VEMS, observándose un cambio de 7,5 % en los pacientes tratados con ivacaftor frente a -3,2 % en los tratados con placebo. La diferencia de tratamientos (IC 95%) fue de 10,7 puntos porcentuales (7,3; 14,1). El cambio absoluto medio (IC95%) del cloro en sudor calculado a la semana 8 de tratamiento respecto al valor basal fue de -49 mmol/l (-57, -41) en el grupo de ivacaftor.

En los análisis realizados en función del tipo de mutación de clase III presente se observó que los pacientes con la mutación G970R no obtuvieron una mejoría clínicamente relevante, por lo que esta mutación no se encuentra incluida en la ficha técnica autorizada de Kalydeco en la Unión Europea.

La tabla 2 resume los resultados en la población general del ensayo así como por tipo de mutación de apertura.

Seguridad

La mutación G551D es la mutación más frecuente de clase III pero su prevalencia general es en torno al 4% de los pacientes con fibrosis quística. De ahí que el tamaño de la base de datos de seguridad sea limitada en términos del número de pacientes expuestos (109 pacientes recibieron ivacaftor en los dos ensayos de fase III; de ellos 23 eran niños de 6 a 11 años de edad y 22 adolescentes de 12 a 17 años de edad) y de la duración del tratamiento (duración máxima de 96 semanas de tratamiento en aproximadamente 73 pacientes).

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes que recibieron ivacaftor en los estudios 102 y 103 (datos agrupados) fueron dolor abdominal (15,6%), diarrea (12,8%), mareos (9,2%), exantema (12,8%), reacciones en las vías respiratorias altas (63,3%, que incluyen infección de la vía respiratoria superior, congestión nasal, eritema faríngeo, dolor orofaríngeo, rinitis, congestión de los senos paranasales y nasofaringitis), cefalea (23,9%) y aislamiento de bacterias en el esputo (7,3%). En el grupo ivacaftor se notificó una reacción adversa grave que consistió en dolor abdominal.

A pesar de que el aumento de transaminasas es frecuente en pacientes con fibrosis quística, el incremento de las mismas fue similar en los pacientes tratados con ivacaftor y en los que recibieron placebo. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con antecedentes previos de incremento de transaminasas que estaban siendo tratados con ivacaftor se observó con mayor frecuencia un incremento de las mismas. Por este motivo se recomienda que se evalúe la función

hepática antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año y anualmente pasado el primer año de tratamiento.

Tabla 2 Resultados eficacia en la semana 8, pacientes con mutaciones de clase III de tipo no-G551D

	Valor basal hasta la semana 8		Diferencia de tratamientos (IC95%)
Cambio absoluto medio en porcentaje predicho de VEMS			
	Placebo : 7,5 % Ivacaftor : -3.2%		10,7 (7,3; 14,1)
Cambio absoluto medio del cloro en sudor (mmol/l)			
	Placebo: -3,1 Ivacaftor: -52,3		-49 (-57,0; -41,4)
Cambio absoluto medio en el dominio respiratorio del CFQ-R (puntuación)			
	Placebo:-0,7 Ivacaftor: 8,9		9,6 (4,5; 14,7)
Cambio absoluto medio en el IMC (Kg/m²)			
	Placebo: 0,02 Ivacaftor: 0,68		0,66 (0,34; 0,99)
Cambio absoluto medio en el score z del peso para la edad (puntuación)			
	Placebo: -0,04 Ivacaftor: 0,22		0,26 (0,12; 0,39)
Tipo de mutación (n)	VEMS	Cloro en sudor	
G1244E (5)	8 (-1; 18)	-55 (-75; -34)	
G1349D (2)	20 (3; 36)	-80 (-82; -79)	
G178R (5)	8 (-1; 18)	-53 (-65; -35)	
G551S (2)	3†	-68†	
G970R (4)	3 (-1; 5)	-6 (-16; -2)	
S1251N (8)	9 (-20; 21)	-54 (-84; -7)	
S1255P (2)	3 (-1; 8)	-78 (-82; -74)	
S549N (6)	11 (-2; 20)	-74 (-93; -53)	
S549R (4)	5 (-3; 13)	-61†† (-71; -54)	

† Refleja los resultados de un único paciente con la mutación G551S con datos disponibles en la semana 8. †† n = 3 para el análisis del cambio absoluto del cloro en sudor.

En los estudios 102 y 103 4 pacientes (1,8%) interrumpieron el tratamiento con ivacaftor debido a: artritis (1 paciente), miopatía (1 paciente), astenia y fatiga (1 paciente) y elevación de enzimas hepáticas (1 paciente).

El perfil de seguridad de ivacaftor en los pacientes con otras mutaciones de clase III distintas de la mutación G551D en el gen CFTR fue consistente con el ya conocido para la mutación G551D. Los datos de seguridad después de 144 semanas de tratamiento con ivacaftor en el estudio 105 no revelaron hallazgos de seguridad que no estuviesen previamente descritos.

En estudios preclínicos en ratas jóvenes se han identificado casos de cataratas que no se han observado en ninguno de los pacientes tratados con ivacaftor en los ensayos clínicos. La relevancia clínica de este hallazgo preclínico está actualmente siendo objeto de evaluación. Debido a la aparición de casos de cataratas en la fase post-autorización la ficha técnica de Kalydeco se modificó en la sección 4.4 para incluir la siguiente información:

«Cataratas: Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos de hasta 12 años tratados con ivacaftor. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticosteroides o la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado a ivacaftor. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician tratamiento con ivacaftor».

No existen datos de seguridad en las poblaciones excluidas de los ensayos clínicos tales como pacientes con fibrosis quística con mutaciones distintas de clase III (excepto pacientes homocigotos para *F508del*), niños menores de 6 años de edad, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, pacientes trasplantados, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática y uso concomitante de inhibidores del CYP3A4.

Como conclusión, cabe decir que los datos de seguridad observados en los ensayos 102, 103, 105 y 111 sugieren que ivacaftor es un medicamento seguro y con un perfil de reacciones adversas susceptibles de monitorización en la práctica clínica. Dado que el número de pacientes tratados (especialmente en el caso de la población pediátrica) y la duración del tratamiento son limitados están en marcha estudios de extensión que evalúan la seguridad durante un período de tiempo más prolongado (96 semanas) y un estudio postautorización que utiliza como fuente de información registros de base poblacional de FQ. Estos estudios contribuirán a dilucidar en mayor medida la seguridad de ivacaftor. Ambos estudios forman parte del Plan de Gestión de Riesgos de Kalydeco®.

DISCUSIÓN

El tratamiento actual de los pacientes con FQ consiste en el manejo de los síntomas y signos derivados de la función defectuosa o de la ausencia de la proteína CFTR, fundamentalmente aquellos relacionados con la enfermedad pulmonar y la gastrointestinal.

Ivacaftor es el primer medicamento que aborda el tratamiento de estos pacientes mediante la potenciación de la función de la proteína CFTR defectuosa como consecuencia de la presencia de diferentes mutaciones en el gen *CFTR* (*G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*).

Tanto en los ensayos clínicos pivotaes en pacientes con la mutación *G551D* como en el ensayo en pacientes con otras mutaciones de apertura del canal no *G551D*, ivacaftor se añadió al tratamiento habitual de los pacientes incluidos en los mismos, con la excepción de SSH inhalado que fue un criterio de exclusión. Como se ha mencionado anteriormente el SSH se permitió durante el estudio de extensión a 96 semanas.

El cambio absoluto medio sobre el valor predicho del VEMS observado en los estudios con ivacaftor es clínicamente relevante y mayor que el obtenido con otros tratamientos utilizados habitualmente. El aumento de peso observado en los estudios es, asimismo, relevante en tanto que se acepta que este aumento se correlaciona con una mejor función pulmonar y digestiva.

Las incertidumbres sobre el tratamiento con ivacaftor se relacionan con el mantenimiento de la respuesta a largo plazo y con su seguridad, dado que el número de pacientes tratados (principalmente niños y adolescentes) y la duración del tratamiento en los ensayos clínicos son limitados. Los estudios realizados desde su autorización inicial (estudio 111 y estudio 105) no han revelado hallazgos de seguridad no identificados en los estudios pivotaes 102 y 103.

No existen datos sobre el tratamiento con ivacaftor en los siguientes casos:

- pacientes menores de 6 años
- pacientes embarazadas
- pacientes con insuficiencia hepática grave
- pacientes que reciben simultáneamente inhibidores potentes del CYP3A4
- pacientes trasplantados: estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos con ivacaftor y la posibilidad de interacción con agentes inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus

no hace recomendable el uso de ivacaftor en este grupo de pacientes.

Los datos son limitados en el caso de pacientes con un valor de VEMS inferior al 40% del predicho o superior al 90%. A pesar de ello, la indicación autorizada no impone restricciones en este sentido porque son los pacientes con función pulmonar muy deteriorada los que probablemente precisen con mayor urgencia el tratamiento, mientras que en aquellos con función pulmonar normal o casi normal el inicio temprano del tratamiento podría asociarse a un mantenimiento de la misma durante un mayor período de tiempo. En cualquier caso, estos pacientes deben ser seguidos con especial atención.

Ivacaftor no ha demostrado ser eficaz en pacientes homocigotos para la mutación *F508del*, por tanto su uso no está recomendado en estos pacientes. De la misma manera, no se ha observado un efecto clínicamente relevante en los pacientes con la mutación *G970R*.

Respecto al posible uso de ivacaftor en pacientes menores de 6 años, se recomienda esperar a tener resultados de eficacia y seguridad. La forma farmacéutica disponible (comprimidos recubiertos) no es adecuada para niños menores de 6 años y no debe manipularse para facilitar su administración a este grupo de edad. La Decisión de la Agencia Europea de Medicamentos sobre el Plan de Investigación Pediátrica (PIP) (11) indica que está previsto realizar estudios en niños menores de 6 años así como el desarrollo de una formulación apropiada para ellos.

CONCLUSIÓN

Ivacaftor constituye un tratamiento que se debe valorar en pacientes con FQ de 6 años y mayores que presenten la mutación *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* en uno de los alelos del gen *CFTR*. 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.

Debido a la baja prevalencia de las mutaciones de clase III sería deseable contar con un registro de pacientes con fibrosis quística en el que se pueda valorar la efectividad de ivacaftor a medio y largo plazo, así como su seguridad en los pacientes que inicien tratamiento con el mismo.

El tratamiento debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con FQ.

No se recomienda el uso de ivacaftor:

- en pacientes menores de 6 años
- en pacientes embarazadas
- en pacientes homocigotos para la mutación *F508del*
- en pacientes con la mutación *G970R*
- en pacientes trasplantados

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 también la necesidad de evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, fundamentalmente en pacientes con historia previa de elevación de transaminasas.



REFERENCIAS

1. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013; 1 (2): 158-63.
2. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365:1663-72.
3. Illek B, Zhang L, Lewis NC, Moss RB, Dong JY, Fischer H. Defective function of the cystic fibrosis-causing missense mutation G551D is recovered by genistein. *Am J Physiol.* 1999;277:C833-9.
4. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M et al. Spectrum of mutations in the *CFTR* gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet.* 2007;71(Pt 2):194-201.
5. Kalydeco Información de Producto disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf
6. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:18825-30.
7. Kalydeco Informe Público de Evaluación disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002494/human_med_001575.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Plant B, Munck A, Jiang Y, Gilmartin G, Davies JC; VX08-770-105 (PERSIST) Study Group. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med.* 2014; 2(11):902-10.
9. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012;142:718-24.
10. EPAR de la extensión de indicación en pacientes con mutaciones de apertura del canal no *G551D* en el gen *CFTR* disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500172933.pdf
11. Plan de investigación pediátrica disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000335-PIP01-08-M09/pip_000376.jsp&mid=WC0b01ac058001d129

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Cataluña

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Fibrosis Quística, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras y la Federación Española de Fibrosis Quística han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

La versión 1 de este IPT fue elaborada a petición de la Comisión Interministerial de Precios.