



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT_IVACAFOR/V3/31052016[†]

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ivacaftor (Kalydeco[®])

Fecha de publicación: 31 de mayo de 2016

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 epitelial. 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. La proteína CFTR mutada puede verse afectada, sin embargo, por más de un defecto. Este es el caso de la mutación *R117H*, clasificada habitualmente como una mutación de clase IV, que da lugar a una proteína que presenta no sólo un defecto de conductancia sino también un defecto de apertura (2).

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* (3). 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 (4). El artículo de Alonso y col (5) 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.

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).

IVACAFOR (KALYDECO[®])

Kalydeco[®] está 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* (6). Ivacaftor está disponible en comprimidos recubiertos de 150mg y como granulado en sobre que contiene 50 mg o 75 mg de ivacaftor.

La posología recomendada es como sigue:

- Adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores que pesen al menos 25 kg: 1 comprimido de 150 mg 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.
- Pacientes de 2 años de edad y mayores: aquellos que pesen menos de 14 kg deben recibir 50 mg de granulado cada 12 horas, mientras que los que pesen entre 14 y menos de 25 kg deben recibir 75 mg de granulado cada 12 horas coincidiendo con la ingesta de comida rica en grasas.

Cada sobre de granulado se debe mezclar con 5 ml de un alimento blando o líquido que sea adecuado para la edad del paciente. La mezcla se debe ingerir preferiblemente de forma inmediata y completa tras su preparación (ver sección 4.2, Método de administración de la Ficha Técnica de Kalydeco[®] 50 mg, 75 mg granulado en sobre).

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 arriba mencionadas, en al menos, uno de los alelos del gen *CFTR*. En el caso de la mutación *R117H*, siempre que sea posible se debe determinar la variante poli-T (*5T*, *7T*, *9T*) que acompaña a la mutación *R117H* (esto es, la fase de la mutación).

Farmacología

Farmacocinética

La administración concomitante de ivacaftor con alimentos grasos incrementa la exposición sistémica entre 2 a 4 veces con una *t*_{max} de aproximadamente 4 horas. En consecuencia, se recomienda que ivacaftor se administre con comida preferentemente de contenido graso elevado (6).

No se ha estudiado 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, el valor medio (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.

[†] Este informe actualiza el informe previo (versión 2, de fecha 11.06.2015) y refleja la extensión de la indicación aprobada a niños de 2 a menos de 6 años así como una nueva indicación para pacientes adultos con una mutación *R117H* en el gen *CFTR*.

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%.

Los gránulos de ivacaftor (2 sobres de 75 mg) presentaron una biodisponibilidad similar a la de los comprimidos de 150 mg cuando se administraron con alimentos que contenían grasas a sujetos adultos sanos.

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 administrar la dosis indicada en la posología (150 mg, 75 mg o 50 mg dependiendo del peso del paciente) dos veces por semana. Puesto que no se dispone de datos clínicos estos pacientes deben 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 una vez al día.

Durante el tratamiento con ivacaftor se debe evitar el consumo de bebidas y alimentos que contengan pomelo o naranjas amargas por su potencial para inhibir el CYP3A4.

No se recomienda el uso de ivacaftor si el paciente está recibiendo inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. rifampicina, rifabutin, 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 de ivacaftor debe reducirse a 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 se recomienda 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 ya que no se dispone de datos clínicos en los mismos. 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. En consecuencia, se solicitó al Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) que evaluase en estos niños una posología que se asociase a una exposición sistémica similar a la observada en pacientes adultos. Dado que se dispone en la actualidad de una forma farmacéutica (granulado en sobre) que permite una dosificación menor de ivacaftor, la propuesta del TAC es de 50 mg cada 12 horas para niños de 2 años y mayores que pesen menos de 14 kg y de 75 mg cada 12 horas para los niños que pesen 14 kg y menos de 25 kg. Los niños que pesen 25 kg o más deben recibir la dosis del adulto. Estas recomendaciones para niños de 6 a 11 años que pesen menos de 25 kg no están sustentadas por datos clínicos sino por simulaciones realizadas en el marco del modelo farmacocinético poblacional de ivacaftor que muestra que la covariable con mayor influencia en el aclaramiento del fármaco es el peso corporal.

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 (7). 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 150 mg cada 12 horas produjo una mediana (rango) de cambio del cloro en sudor desde la basal hasta el día 14 de -56 mmol/L (-68 , -16) y de $-59,5$ mmol/L (-66 , -19) 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.

No se han llevado a cabo estudios específicos de búsqueda de dosis para los pacientes menores de 6 años y para pacientes con una mutación *R117H*. La posología recomendada para ellos queda sustentada por el modelo farmacocinético poblacional.

Eficacia

Pacientes con FQ de 2 años de edad y mayores con la mutación *G551D* o con otras mutaciones de apertura no-*G551D* (estudios 102, 103, 108 y 111).

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 (8) incluyó pacientes de 12 años y mayores (N=161) mientras que el estudio 103 (9) 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 150 mg 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 por debajo del 40% en el porcentaje predicho del VEMS fue un criterio de exclusión, se dispone de datos en un número limitado de pacientes (n=12) con esta función pulmonar. 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% 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 (10).

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).

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 VEMS predicho (%)	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 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 (11), 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. 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.

La seguridad, farmacocinética y eficacia (descriptiva) de ivacaftor en niños de 2 a 5 años (ambos inclusive) se evaluó en un estudio no controlado (estudio 108) de 24 semanas de duración en el que se reclutaron 34 niños con la mutación *G551D* o con alguna de las otras mutaciones de apertura autorizadas en niños de 6 años o mayores (12, Referencia al EPAR). La reducción de cloro en sudor con ivacaftor en este estudio se situó en el rango observado en los estudios realizados en pacientes de 6 años de edad o mayores. La principal manifestación clínica de la enfermedad en niños pequeños deriva de la insuficiencia pancreática exocrina por lo que en el estudio 108 se prestó especial atención al peso y a la talla de los pacientes. El cambio absoluto medio (DE) desde el valor basal en el IMC en la semana 24 fue de 0,32 kg/m² (0,54) y el cambio medio (DE) en la puntuación z del IMC para la edad fue de 0,37 (0,42). El cambio medio (DE) global en la puntuación z de la estatura para la edad fue de -0,01 (0,33). El cambio medio (DE) global desde el valor basal en la elastasa-1 fecal (n= 27) fue de 99,8 µg/g (138,4). Seis pacientes con niveles iniciales inferiores a 200 µg/g (indicativos de insuficiencia pancreática exocrina) alcanzaron, en la semana 24, un nivel de ≥200 µg/g. El cambio medio (DE) global desde el valor basal en el porcentaje predicho de VEMS en la semana 24 (variable exploratoria) fue de 1,8 (17,81). Este resultado debe ser visto con precaución debido a las dificultades que tienen estos niños tan pequeños para realizar las maniobras forzadas que requiere la espirometría.

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 (13). 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 (14).

Pacientes de 12 años y mayores homocigotos para *F508del* (estudio 104)

Ivacaftor se estudió también en pacientes homocigotos para la mutación *F508del* (15). 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).

Pacientes de 6 años de edad y mayores con una mutación *R117H* (estudio 110)

La eficacia y la seguridad de ivacaftor para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística de 6 años de edad o mayores con una mutación *R117H* en el gen *CFTR* se evaluó en un estudio aleatorizado y doble ciego frente a placebo (16) en el que se reclutaron 69 pacientes (35 pacientes en el grupo placebo y 34 en el grupo de ivacaftor). De éstos, 53 (76,8 %) tenían la mutación *F508del* en el segundo alelo. La variante poli-T confirmada fue *5T* en 38 pacientes y *7T* en 16 pacientes.

El cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 en el porcentaje predicho de VEMS (criterio principal de valoración de la eficacia) fue de 2,57 puntos porcentuales en el grupo de ivacaftor y de 0,46 puntos porcentuales en el grupo de placebo. La diferencia del tratamiento de ivacaftor frente a placebo fue de 2,1 puntos porcentuales (IC95 %: -1,1; 5,4). Por tanto, el estudio no permitió concluir que existiese una diferencia estadísticamente significativa entre ivacaftor y placebo. Sin embargo, un análisis planificado confinado a pacientes de 18 años y mayores (26 pacientes en placebo y 24 en ivacaftor) mostró que el tratamiento con ivacaftor se asoció con un cambio absoluto medio en el porcentaje predicho del VEMS hasta la semana 24 de 4,5 puntos porcentuales frente a -0,46 puntos porcentuales en el grupo de placebo (17). La diferencia del tratamiento de ivacaftor frente a placebo fue de 5 puntos porcentuales (IC95 %: 1,1, 8,8). En los pacientes con la variante *7T* confirmada la diferencia

en el cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 en el porcentaje predicho del VEMS entre el grupo de ivacaftor y el de placebo fue de 0,2% (IC 95 %: -8,1; 8,5). Esta diferencia de limitada magnitud se atribuye parcialmente al hecho de que la mayor parte de los pacientes con la variante 7T eran niños con función pulmonar relativamente bien conservada (16).

Seguridad

Desde la autorización inicial de Kalydeco® la base de datos de seguridad se ha ampliado tanto en lo que se refiere a duración de tratamiento como a número de pacientes tratados en el marco de los ensayos clínicos incluidos en el registro. En el estudio 105 (extensión no controlada de los estudios 102 y 103) los pacientes del grupo ivacaftor/ivacaftor fueron tratados de forma continua por un período de al menos 144 semanas. En cuanto al tamaño actual de la base de datos de seguridad procedente de los ensayos pivotaes de ivacaftor es como sigue: 34 pacientes de 2 a menos de 6 años, 61 pacientes de 6 a menos de 12 años, 94 pacientes de 12 a menos de 18 años y aproximadamente 194 pacientes adultos.

El perfil de seguridad de ivacaftor en los pacientes con otras mutaciones distintas de la mutación G551D es consistente con el descrito a continuación. 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.

Las reacciones adversas observadas en los estudios 102 y 103 que ocurrieron en el grupo de ivacaftor con una frecuencia de al menos un 3% y hasta un 9% mayor que en el grupo placebo fueron cefalea (23,9%), dolor bucofaringeo (22%), infección en las vías respiratorias altas (22%), congestión nasal (20,2%), dolor abdominal (15,6%), nasofaringitis (14,7%), diarrea (12,8 %), mareos (9,2%), exantema (12,8%) y bacterias en esputo (12,8%). Se observó un aumento de transaminasas en el 12,8% de los pacientes tratados con ivacaftor frente al 11,5 % de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes menores de 6 años las reacciones adversas más frecuentes fueron congestión nasal (26,5%), infección de las vías respiratorias altas (23,5%), aumento de transaminasas (14,7%), exantema (11,8%) y bacterias en esputo (11,8%).

Las reacciones adversas graves observadas en los pacientes que recibieron ivacaftor fueron dolor abdominal y aumento de transaminasas (ver sección 4.4). 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 hepáticos (1 paciente).

En los estudios 102 y 103 el aumento de transaminasas superior a 3, 5 u 8 veces el límite superior de la normalidad (LSN) fue del 3,7%, 3,7% y 8,3% en los pacientes tratados con ivacaftor y del 1%, 1,9% y 8,7% en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Dos pacientes, 1 en el grupo placebo y 1 en el grupo de ivacaftor suspendieron de forma definitiva el tratamiento por el aumento de transaminasas, ambos por valores superiores a 8 veces el LSN. Ningún paciente tratado con ivacaftor experimentó un aumento de transaminasas superior a 3 veces el LSN asociado a un aumento de bilirrubina total superior a 1,5 veces el LSN. En todos los casos en los que el tratamiento con ivacaftor se retiró por aumento de la transaminasas se pudo reintroducir posteriormente.

Durante el estudio 108, en niños de 2 años a menos de 6 años, 5 pacientes (14,7%) presentaron un aumento de transaminasas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (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. En niños de 6 años a menos de 12 años, el aumento de transaminasas (ALT o AST) superior a 3 veces el LSN fue del 15 % en los pacientes tratados con ivacaftor y del 14,6 % en

los pacientes que recibieron placebo. Un solo paciente tratado con ivacaftor (2,5 %) en este grupo de edad presentó un aumento de ALT y AST >8 veces el LSN. En casi todos los casos en los que se interrumpió la administración de ivacaftor, éste se pudo reintroducir posteriormente sin problemas. Se observaron casos indicativos de re-exposición positiva.

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 estudios preclínicos en ratas jóvenes se han identificado casos de cataratas cuya relevancia clínica 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 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 G551D, otras mutaciones de clase III y R117H (excepto pacientes homocigotos para F508del), niños menores de 2 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, 111, 110 y 108 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 fácilmente monitorizadas en la práctica clínica. El aumento de transaminasas es más frecuente en pacientes pediátricos que en los pacientes adultos. La magnitud del incremento es mayor también en ellos lo que se atribuye, al menos parcialmente, a que la enfermedad hepática relacionada con FQ parece ser más frecuente en edades tempranas. Este hecho está en consonancia con la observación en los estudios 102 y 103 de que el aumento de transaminasas era más frecuente en el subgrupo de pacientes con antecedentes previos de incremento de las mismas que estaban siendo tratados con ivacaftor. Por ello, la ficha técnica autorizada de Kalydeco® 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. El tratamiento se debe interrumpir en presencia de valores de ALT o AST superiores a 5 veces el LSN. Una vez remita el aumento de transaminasas se puede reconsiderar reiniciar el tratamiento. 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. Asimismo, está previsto llevar a cabo un estudio post-autorización en niños que inician el tratamiento de forma precoz y que tiene por objetivo evaluar la efectividad y la seguridad del mismo. Todos ellos están incluidos en el 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*. Todas ellas tienen en común que causan un defecto en la apertura de la proteína CFTR.

En todos los estudios pivotaes, 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 excepto en los estudios 110 (*R117H*) y 108 (niños menores de 6 años). El uso de SSH se permitió durante el estudio 105 (extensión a 96 semanas).

El cambio absoluto medio sobre el valor predicho del VEMS observado en los estudios con ivacaftor en pacientes de al menos 6 años de edad con alguna de las mutaciones de clase III para las que está autorizado 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. En el caso de los niños de al menos 2 años de edad con alguna mutación de apertura de las que se indican en la introducción del presente informe se presume que la intervención temprana con ivacaftor permitirá estabilizar la enfermedad a lo largo del tiempo de tal manera que los niños alcancen edades más tardías con menor grado de daño orgánico, fundamentalmente pulmonar. El ensayo 108 proporciona cierta garantía de eficacia a corto plazo en niños que inician el tratamiento de forma temprana y en los que la enfermedad pulmonar es generalmente subclínica mientras que la insuficiencia pancreática exocrina está generalmente ya establecida.

En el caso de pacientes adultos con al menos una mutación *R117H* en el gen *CFTR*, el fenotipo de la enfermedad depende en gran medida (pero no únicamente) de la variante poly-T que acompaña al alelo *R117H* (*cis*). La variante *5T* suele asociarse a enfermedad cuya gravedad es variable pero, en general, menor que la de los pacientes con mutaciones de clase III y que puede aparecer más tardíamente. La variante *7T* no suele asociarse a enfermedad y, si lo hace, los síntomas y signos suelen ser invariablemente leves aunque se han descrito casos aislados de pacientes con enfermedad grave.

Las incertidumbres sobre el tratamiento con ivacaftor se relacionan fundamentalmente 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 no han revelado hallazgos de seguridad no identificados en los estudios pivotaes 102 y 103. El principal hallazgo de seguridad se relaciona con el incremento de transaminasas que es más frecuente y de mayor magnitud en los niños más pequeños.

No existen datos sobre 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 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.

Se dispone de datos en un número limitado de niños de 6 a 11 años con una mutación *R117H*. Los datos disponibles no apoyan el tratamiento con ivacaftor en niños y adolescentes con una mutación *R117H* aunque no se puede descartar que los resultados del estudio 110 obedezcan en cierta medida al pequeño número de niños incluidos y a las características basales en el momento de la inclusión (en particular, función pulmonar relativamente conservada y mayor representación de la variante *7T* en ellos).

Ivacaftor no ha demostrado ser eficaz en pacientes homocigotos para la mutación *F508del*, por tanto no se recomienda el tratamiento de estos. El uso de Kalydeco® 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 2 años, se recomienda esperar a tener resultados de eficacia y seguridad. La Decisión de la Agencia Europea de Medicamentos sobre el Plan de Investigación Pediátrica (PIP) (18) indica que está previsto realizar un estudio en niños menores de 2 años.

CONCLUSIÓN

Ivacaftor constituye un tratamiento que se debe valorar en pacientes con FQ de 2 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* así como en pacientes adultos (de 18 años y mayores) con una mutación *R117H*. 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 pondoestaturales 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.

La correlación entre los cambios de cloro en sudor y los cambios en variables clínicas como el VEMS y el peso corporal se ha investigado en el caso de pacientes de 6 años de edad y mayores con la mutación *G551D* (19, 20), con mutaciones de apertura no-*G551D* (14) así como en el caso de pacientes con la mutación *R117H* (17). En ningún caso se pudo constatar que el cambio de cloro en sudor fuese suficientemente predictivo de una mejoría en el VEMS. Por tanto, no se puede recomendar el uso de una regla de parada basada en el cloro en sudor únicamente. La interrupción del tratamiento debe considerarse teniendo en cuenta la respuesta global al mismo, tras un mínimo de, al menos, 6 meses siempre y cuando no existan problemas de seguridad que obliguen a la interrupción inmediata de ivacaftor.

Debido a la ausencia de datos sobre la prevalencia de las mutaciones del gen *CFTR* en España 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 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.

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. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature*. 1993 Mar 11;362(6416):160-4.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Kalydeco® Información de Producto disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf.
7. 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.
8. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevíněk P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
9. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Ahrens R; VX08-770-103 (ENVISION) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1219-25.
10. 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.
11. McKone EF, Borowitz D, Dřevíněk 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.



12. EPAR de la extensión de indicación a pacientes de al menos 2 años con mutaciones de apertura del canal en el gen *CFTR* disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198918.pdf.

13. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins M6. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):674-80.

14. 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.

15. 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.

16. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, Rubenstein RC, Higgins M; VX11-770-110 (KONDUCT) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-*CFTR* mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):524-33.

17. EPAR de la extensión de indicación en pacientes con una mutación *R117H* en el gen *CFTR* disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198919.pdf.

18. Plan de Investigación Pediátrico disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000335-PIP01-08-M10/pip_000376.jsp&mid=WC0b01ac058001d129.

19. Seliger VI, Rodman D, Van Goor F, Schmelz A, Mueller P. The predictive potential of the sweat chloride test in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Journal of Cystic Fibrosis* 2013;12(6):706-713.

20. Durmowicz AG1, Witzmann KA, Rosebraugh CJ, Chowdhury BA. Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: the ivacaftor experience. *Chest*. 2013; 143(1):14-8.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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.