

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lumacaftor e Ivacaftor (Orkambi®) en pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación *F508del*.

IPT, 39/2018. V2

Fecha de publicación: 22 de noviembre de 2019†

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). El CFTR actúa fundamentalmente como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico. Se localiza en la superficie apical de las células epiteliales de diferentes órganos tales como pulmón, páncreas, intestino y otros, 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.). 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.

Los datos del informe anual de 2016 del Registro Europeo de Fibrosis Quística (2) al que contribuyeron 22 unidades de fibrosis quística de nuestro país muestra que un poco menos de un 30% de los 1898 pacientes sobre los que se proporcionaron datos eran homocigotos para la mutación *F508del*, la población diana de la combinación de lumacaftor e ivacaftor.

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, el soporte nutricional, antibióticos inhalados (en el caso de pacientes con infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, por ejemplo), azitromicina, dornasa alfa inhalada, suero salino hipertónico inhalado y tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticas (pacientes con insuficiencia pancreática exocrina). Ivacaftor, un potenciador del CFTR que incrementa la frecuencia de apertura del mismo, está autorizado en monoterapia en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística de 12 meses de edad y mayores con ciertas mutaciones de clase III y de pacientes adultos con la mutación *R117H*. La combinación de lumacaftor/ivacaftor, representa un abordaje terapéutico distinto del tratamiento sintomático mencionado con anterioridad ya que la diana de ambos fármacos es la proteína CFTR anómala.

LUMACAFTOR e IVACAFTOR (ORKAMBI® 200 mg/125 mg y 100 mg/125 mg, comprimidos recubiertos)

Orkambi® está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 2 años homocigotos para la mutación *F508del* del gen CFTR (3).

Está disponible en forma de comprimidos recubiertos y granulado en sobres como sigue:

- Comprimidos recubiertos: lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg; lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg.
- Granulado en sobres: lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg; lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg.

La posología recomendada es:

- Adultos y adolescentes (de edad igual o superior a 12 años): 400 mg de lumacaftor y 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (dos comprimidos de lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 125 mg cada 12 horas).
- Niños de 6 a 11 años de edad: 200 mg de lumacaftor y 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (dos comprimidos de lumacaftor 100 mg / ivacaftor 125 mg cada 12 horas).
- Niños de 2 a 5 años que pesen al menos 14 kg: 150 mg de lumacaftor y 188 mg de ivacaftor cada 12 horas (un sobre de granulado cada 12 horas)
- Niños de 2 a 5 años que pesen menos de 14 kg: 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor cada 12 horas (un sobre de granulado cada 12 horas).

Su administración debe ir precedida o seguida inmediatamente de la ingesta de comida rica en grasas.

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 son homocigotos para la mutación *F508del*.

Este informe únicamente expone los resultados de los estudios realizados en niños de 6 años y mayores, adolescentes y adultos. La descripción de los resultados obtenidos en niños menores de 6 años será el objetivo de una próxima actualización del IPT.

Farmacología

Farmacocinética

Desde el punto de vista farmacocinético destaca la alta unión a proteínas plasmáticas de ambos fármacos que es de alrededor de un 99%. Asimismo, mientras que ivacaftor se metaboliza de forma extensiva a través del sistema microsomal hepático, fundamentalmente a través del CYP3A, lumacaftor se elimina a través de las heces principalmente como fármaco inalterado.

Lumacaftor es un inductor potente del CYP3A y en administración concomitante con ivacaftor da lugar a una reducción considerable de la exposición sistémica de este último, lo que justifica que la dosis recomendada de ivacaftor sea superior a la utilizada en monoterapia para las mutaciones de clase III.

Poblaciones especiales

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En cambio, se recomienda reducir la dosis diaria total en pacientes de 12 años y mayores con insuficiencia hepática moderada a 600 mg de lumacaftor/375 mg de ivacaftor, esto es, 2 comprimidos por la mañana y un único comprimido 12 horas después. En caso de insuficiencia hepática grave la dosis se debe reducir a un único comprimido (lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg) cada 12 horas o menos tras realizar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de marzo de 2019

En el caso de los niños de 6 a 11 años de edad, la dosis diaria total es como sigue:

- Insuficiencia hepática moderada: 300 mg lumacaftor/375 mg ivacaftor (2 comprimidos por la mañana y un único comprimido 12 horas después).
- Insuficiencia hepática grave: 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor (1 comprimido cada 12 horas) o una dosis menor, dependiendo de la evaluación de cada paciente.

No se recomienda ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia renal leve o moderada, pero sí una cuidadosa evaluación en sujetos con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min o en aquellos con enfermedad renal terminal.

Interacciones con otros medicamentos o sustancias

La combinación de lumacaftor/ivacaftor presenta un número considerable de posibles interacciones con otros fármacos y sustancias. El efecto neto esperado de la combinación es una inducción del metabolismo a través del CYP3A. Se recomienda una lectura cuidadosa de las secciones 4.4 y 4.5 de la ficha técnica autorizada ya que existen interacciones con potencial relevancia clínica así como recomendaciones que desaconsejan la administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con ciertos medicamentos. Entre las posibles interacciones clínicamente relevantes destaca la posible disminución en la eficacia de los contraceptivos hormonales que obliga a considerar métodos anticonceptivos alternativos.

Farmacodinámica

En estudios in vitro lumacaftor incrementa la cantidad de proteína funcional en la superficie de la célula epitelial (4), aparentemente por corrección parcial del defecto de plegamiento de la misma que condiciona la mutación *F508del*, evitando su degradación prematura antes de completar su transporte hasta la superficie apical de la célula epitelial. Ivacaftor aumenta el tiempo de apertura de la proteína presente en la superficie apical de la célula epitelial. En conjunto, esto se traduce en un incremento del transporte de cloro. Sin embargo, el mecanismo exacto por el que ambos fármacos consiguen este efecto se desconoce.

Eficacia

Pacientes adultos y adolescentes (>12 años de edad)

La eficacia y la seguridad de la combinación lumacaftor e ivacaftor en pacientes con fibrosis quística de 12 años de edad y mayores, homocigotos para la mutación *F508del* se evaluó en el estudio 103 y el estudio 104, que fueron aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de 24 semanas de duración (5). La medicación de estudio (lumacaftor/ivacaftor o placebo) se añadió al tratamiento que los pacientes estaban recibiendo (broncodilatadores, antibióticos inhalados, suero salino hipertónico etc.) y se administró con una comida rica en grasas.

Se aleatorizaron 1108 pacientes clínicamente estables a 3 brazos de tratamiento: lumacaftor 600 mg una vez al día/ivacaftor 250 mg cada 12 horas (LUM 600/IVA 250), lumacaftor 400 mg cada 12 horas/ivacaftor 250 mg cada 12 horas (LUM 400/IVA 250) o placebo (6). En total, setecientos treinta y siete (737) pacientes recibieron tratamiento con lumacaftor/ivacaftor. La aleatorización se estratificó por edad (<18 versus ≥18 años), sexo y valor del ppFEV1 en la visita de screening (<70% versus ≥70%).

En ambos estudios el principal criterio de inclusión fue la presencia de un valor del ppFEV1 entre 40 y 90 puntos porcentuales (ambos extremos incluidos) en la visita inicial (screening). Se excluyeron pacientes con enfermedad no estable (infección respiratoria tanto de vías altas como bajas, presencia de exacerbación pulmonar o cambios en el tratamiento dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento de estudio) o con

antecedentes de colonización por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* así como aquellos con un incremento de las pruebas de función hepática de al menos 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o de bilirrubina total ≥ 2 x LSN.

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 por

(b) la presencia de enfermedad sinopulmonar o alteraciones gastrointestinales/nutricionales.

En general, en ambos estudios los brazos de tratamiento fueron similares con respecto a las características demográficas y de la enfermedad. La manifestación más frecuente de FQ en la población incluida fue la insuficiencia pancreática exocrina, seguida de la enfermedad pulmonar, presente en un 42% de pacientes en el estudio 103 y en un 67% en el estudio 104, aunque un número superior de pacientes reclutados estaban recibiendo algún tratamiento destinado a mejorar la sintomatología pulmonar. El porcentaje de pacientes que estaban recibiendo antibióticos inhalados fue, sin embargo, superior en el brazo placebo (66,3% y 72,7% en los estudios 103 y 104 respectivamente) que en los brazos de lumacaftor/ivacaftor (59,6% y 66,5% respectivamente en el brazo de LUM 600/IVA 250; 62,1% y 59,9% en el brazo de LUM 400/IVA 250, respectivamente).

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio absoluto desde la basal hasta la semana 24 en el ppFEV1. Los resultados de esta y otras variables secundarias de eficacia como el índice de masa corporal (IMC), el cambio en el dominio respiratorio de la escala revisada de fibrosis quística (CFQ-R) o la incidencia de exacerbaciones pulmonares se reflejan en la Tabla 1 para la posología autorizada (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas).

Tabla 1. Principales resultados de eficacia de los estudios 103 y 104

Estudio 103		Estudio 104		Ambos estudios	
Placebo (n=184)	LUM 400/IVA 250 BID (n=182)	Placebo (n=187)	LUM 400/IVA 250 BID (n=187)	Placebo (n=361)	LUM 400/IVA 250 BID (n=371)
Cambio absoluto ppFEV₁ semana 24 (puntos porcentuales)					
Diferencia entre tratamientos					
-	2,41 P=0,0003 †	-	2,65 P=0,0011 †	-	2,55 P<0,0001
Cambio intragrupo					
-0,73 P=0,2168	1,68 P=0,0051	-0,02 P=0,9730	2,63 P<0,0001	-0,39 P<0,3494	2,16 P<0,0001
Cambio relativo ppFEV₁ semana 24 (%)					
Diferencia entre tratamientos					
-	4,15 P=0,0028 †	-	4,69 P=0,0009 †	-	4,4 P<0,0001
Cambio intragrupo					
-0,85 P=0,3934	3,3 P=0,0011	0,16 P=0,8793	4,85 P<0,0001	-0,34 P=0,6375	4,1 P<0,0001
Cambio absoluto IMC, semana 24 (kg/m²)					
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)					
-	0,13 (-0,07, 0,32) P=0,1938	-	0,36 (0,17, 0,34) † P=0,0001	-	0,24 (0,11, 0,37) P=0,0004
Cambio intragrupo					
0,19 P=0,0065	0,32 P<0,0001	0,07 P=0,2892	0,43 P<0,0001	0,13 P=0,0066	0,37 P<0,0001
Cambio absoluto dominio respiratorio CFQ-R, semana 24 puntos					

Estudio 103		Estudio 104		Ambos estudios	
Diferencia entre tratamientos (IC 95%)					
-	1,5 (-1,69, 4,69) P=0,3569	-	2,9 (-0,27, 5,98) P=0,0736	-	2,2 (-0,01, 4,45) P=0,0512
Cambio intragrupo					
1,1 P=0,3423	2,6 P=0,0295	2,8 P=0,0152	5,7 P<0,0001	1,9 P=0,0213	4,1 P<0,0001
Porcentaje de pacientes con un cambio relativo en ppFEV₁ ≥ 5 %, sem 24					
Porcentaje					
25%	32%	26%	41%	26%	37%
Odds ratio					
-	1,43 P=0,1208	-	1,90 P=0,0032	-	1,66 P=0,0013
Exacerbaciones pulmonares					
Nº eventos (tasa en 48 semanas)					
112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
Riesgo relativo (IC 95%)					
-	0,66 (0,48, 0,93) P=0,0169	-	0,57 (0,42, 0,76) P=0,0002	-	0,61 (0,49, 0,76) P<0,0001

†Indica significación estadística confirmada en el procedimiento jerárquico de contraste de hipótesis

En cada estudio, el contraste de hipótesis entre los brazos de tratamiento activo versus placebo siguió un procedimiento jerárquico en lo que se refiere al análisis de resultados de las variables principal y secundarias de eficacia, de tal manera que sólo si el resultado de la variable principal resultaba ser estadísticamente significativo ($\leq 0,0250$) se proseguía con el análisis de la primera variable secundaria estipulada en el Plan de Análisis Estadístico (PAE). Sólo si la primera variable secundaria de eficacia resultaba ser estadísticamente significativa se procedía a analizar la siguiente y así sucesivamente con todas las variables secundarias de eficacia estipuladas en el PAE.

Aún cuando la presencia de un ppFEV₁ < 40% fue un criterio de exclusión, un total de 81 pacientes (35 en el estudio 103 y 46 en el estudio 104), presentaron en la basal un valor inferior a 40 puntos porcentuales debido a cambios en el ppFEV₁ entre la visita inicial (screening) y la visita basal. El cambio medio absoluto en el ppFEV₁ en este subgrupo fue de 3,30 a 3,70 puntos porcentuales, similar al observado en pacientes con un ppFEV₁ ≥ 40 puntos porcentuales. Asimismo, se observó una reducción en el número de exacerbaciones pulmonares y un incremento del IMC.

Una vez finalizados los estudios pivotaes, los pacientes que completaron tratamiento con lumacaftor/ivacaftor continuaron recibiendo el mismo tratamiento, mientras que los pacientes que recibieron placebo fueron aleatorizados a LUM 600/IVA 250 o LUM 400/IVA 250 en un estudio de extensión (estudio 105) de 96 semanas de duración, que tuvo por objetivo primario la evaluación de la seguridad a más largo plazo del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la semana 72 y se trata de una comparación intragrupo (Grupo 1: placebo→LUM 400/IVA 250, n=176; Grupo 2: LUM 400/IVA 250→LUM 400/IVA 250, n=369), en la que el valor basal de la variable de eficacia considerada es, para el Grupo 1, el correspondiente al estudio 105 mientras que para el Grupo 2 el correspondiente a los estudios 103 y 104. Los datos correspondientes a la semana 96 se incluyeron en un análisis de sensibilidad. En el párrafo siguiente se discuten únicamente los resultados de eficacia de LUM 400/IVA 250 (posología autorizada) correspondientes al ppFEV₁ y al IMC.

En la semana 72 del estudio de extensión, el valor medio (intervalo de confianza 95%) del cambio absoluto en el ppFEV₁ en el Grupo 1 fue 1,5 (0,2; 2,9) puntos porcentuales mientras que el Grupo 2 este valor fue 0,5 (-0,4; 1,5). En la semana 96, el valor medio del cambio absoluto en el ppFEV₁ disminuyó a 0,8 (0,8; 2,3) en el Grupo 1 (n=75) y se mantuvo en el caso del Grupo 2 (n=147). Aunque en ambos grupos, el valor medio del cambio absoluto del ppFEV₁ en la semana 96 del estudio se mantuvo por encima del valor basal existe una tendencia decreciente sugestiva de una atenuación del efecto inicial que se hace más evidente a partir de la semana 48 en el Grupo 1 y de la 36 en el Grupo 2. Con respecto al IMC, la media (EE) del cambio absoluto en la semana 72 fue 0,62 (0,09) kg/m² en el Grupo 1 y 0,69 (0,06) kg/m² en el Grupo 2 frente a 0,37 kg/m² (cambio intragrupo del brazo de LUM 400/IVA 250 en los estudios 103 y 104 en conjunto). En la semana 96, estos valores fueron 0,76 (0,10) y 0,96 (0,07) kg/m² en los Grupos 1 y 2, respectivamente. El análisis de la puntuación z del IMC para la edad (análisis restringido a pacientes menores de 20 años) en la semana 72 muestra, en general, un cambio de menor magnitud que el observado en la población general del ensayo (adultos y adolescentes).

Niños de 6 a 11 años de edad

La extensión de la indicación de Orkambi® a este grupo de edad se basó en un estudio de fase 2 (estudio 011), un estudio de fase 3 (estudio 109) y un estudio de extensión (estudio 110) que estaba en marcha en el momento de la autorización y del que se presentaron únicamente resultados preliminares correspondientes a pacientes del estudio 011 (7). El estudio no_controlado 011B incluyó 58 niños a los que se administró tratamiento con LUM/IVA durante 24 semanas y proporciona datos de apoyo. El período de 24 semanas de tratamiento se siguió de una fase de dos semanas en ausencia del mismo que permitió evaluar la evolución de las variables de eficacia estudiadas.

La eficacia y la seguridad de la combinación lumacaftor/ivacaftor en pacientes con fibrosis quística de 6 a 11 años de edad, homocigotos para la mutación *F508del* se evaluó en el estudio 109 que fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración (8). Lumacaftor/ivacaftor o placebo se añadieron al tratamiento que los pacientes estaban recibiendo.

Se aleatorizaron 206 pacientes clínicamente estables a 2 brazos de tratamiento: lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas (LUM 200 mg/IVA 250 mg) o placebo (9), de los cuales 204 se incluyeron en el análisis de eficacia.

Los criterios de inclusión/exclusión fueron similares a los utilizados en los estudios 103 y 104 excepto por la edad de los pacientes (niños de 6 a 11 años de edad). La inclusión se limitó a niños con un índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (LCI_{2.5}) ≥ 7,5 en la visita de screening mientras que los valores de ppFEV₁ en la visita basal podían estar en el rango normal (ppFEV₁ >70). Se incluyeron únicamente niños de peso igual o superior a 15 kg.

En general, los brazos de tratamiento fueron similares con respecto a las características basales demográficas y de la enfermedad. La mediana de edad en el estudio fue 9 años y aproximadamente un 59% eran niñas. Un 72% de los pacientes tenían un peso corporal ≥ 25 kg y la media (DE) de la puntuación z del peso, de la altura y del IMC para la edad fue -0,21 (0,79), -0,14 (0,87) y -0,14 (0,86) respectivamente. En cuanto a las características de la enfermedad, la media (DE) del cloro en sudor fue 103,0 (10,1) mmol/l, la media (DE) de ppFEV₁ en el estudio fue 89,8 (12,4) puntos porcentuales, superior en el grupo placebo que en el grupo lumacaftor/ivacaftor (90,7 y 88,8 respectivamente). Un 44% de los sujetos del estudio tenían valores de ppFEV₁ comprendidos entre

≥ 70 to < 90 . La media (DE) del índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (LCI_{2.5}) fue 10,3 (2,3).

La manifestación más frecuente de FQ en la población incluida fue la insuficiencia pancreática exocrina, seguida de la enfermedad pulmonar. La mayor parte de los niños incluidos recibían tratamiento concomitante que incluía dornasa alfa (86%), enzimas pancreáticos, suero salino hipertónico (71%), salbutamol (68%) y azitromicina (35%).

La variable principal de eficacia fue el cambio absoluto desde la basal hasta la semana 24 en el LCI_{2.5} (9). Los resultados de esta y otras variables secundarias de eficacia tales como cloro en sudor, parámetros antropométricos, ppFEV1, y dominio respiratorio de la escala revisada de fibrosis quística (CFQ-R) o la incidencia de exacerbaciones pulmonares se reflejan en la Tabla 2. El análisis de eficacia se llevó a cabo mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM). Todos los resultados corresponden al valor medio (intervalo de confianza 95%) del cambio absoluto desde la basal hasta la semana 24 en la variable correspondiente excepto en el caso del cloro en sudor para el que el cambio se determinó para la media de los valores en el día 15 y semana 4 y las exacerbaciones pulmonares para las que se muestra la tasa de eventos por paciente-año y como medida de eficacia el riesgo relativo.

Tabla 2. Resultados de eficacia, estudio 109

VARIABLE	PLACEBO (n=101)	LUM/IVA (n=103)	Diferencia entre tratamientos; media (95% CI)
LCI _{2.5}	0,08 (-0,18, 0,34) (n=99)	-1,01 (-1,27, -0,75) (n=99)	-1,09 (-1,43, -0,75) P<0,0001
Cloro en sudor (mmol/l)	0,8 (-1,2, 2,8) (n=94)	-20,0 (-22,0, -18,1) (n=95)	-20,8 (-23,4, -18,2) P<0,0001
IMC (kg/m ²)	0,27 (0,13, 0,41)	0,38 (0,25, 0,52)	0,11 (-0,08, 0,31) P=0,2522
Dominio respiratorio CFQ-R	3,0 (1,0, 5,0) (n=78)	5,5 (3,4, 7,6) (n=76)	2,5 (-0,1, 5,1) P=0,0628
ppFEV1	-1,3 (-2,8, 0,2) (n=100)	1,1 (-0,4, 2,6) (n=101)	2,4 (0,4, 4,4) P=0,0182
Puntuación z del IMC para la edad	0,05 (-0,02, 0,12) (n=97)	0,08 (0,01, 0,15) (n=98)	0,03 (-0,07, 0,13) P= 0,5648

Peso (kg)	1,7 (1,4, 2,0) (n=97)	2,0 (1,7, 2,3) (n=98)	0,3 (-0,1, 0,7)
Puntuación z del peso para la edad	0,02 (-0,02, 0,07) (n=97)	0,06 (0,01, 0,11) (n=98)	0,04 (-0,03, 0,10) P = 0,1292
Talla (cm)	2,6 (2,4, 2,8) (n=97)	2,9 (2,6, 3,1) (n=98)	0,3 (0,0, 0,6) P = 0,0980
Puntuación z del peso para la talla	0,00 (-0,04, 0,03) (n=97)	0,03 (0,00, 0,07) (n=98)	0,03 (-0,01, 0,08) P = 0,1505
Exacerbaciones pulmonares (tasa de eventos por paciente-año)	0,40 (0,25, 0,66)	0,54 (0,35, 0,83)	1,33 (0,70, 2,53) P = 0,3858

El análisis por subgrupos de la variable principal de eficacia es consistente con el resultado del análisis principal en todos los subgrupos analizados. La magnitud de la diferencia entre tratamientos en el cambio absoluto de LCI_{2.5} fue superior en el caso de las niñas (-1,23 frente a -0,88 en los niños) y en los sujetos con FEV1 ≥ 90 puntos porcentuales (-1,17 frente a -1,08 en los sujetos con FEV1 < 90). En la semana 24 de tratamiento, un 14,8% de sujetos en el grupo LUM/IVA y un 7,7% de pacientes en el grupo placebo alcanzaron una puntuación z del IMC para la edad igual o superior a la mediana de la población sana de referencia.

En el estudio 109 se realizó un sub-estudio de imagen que incluyó 19 pacientes a los que se les realizó un TAC torácico (3 en el grupo placebo y 7 en el grupo LUM/IVA) y resonancia magnética de tiempo de eco (5 en el grupo placebo y 4 en el grupo LUM/IVA) en la basal y en la semana 24. En ambos casos se comprobó que el tratamiento con LUM/IVA se asoció a una reducción (mejoría) en las escalas de puntuación utilizadas frente a placebo. La lectura e interpretación de dichas escalas se llevó a cabo de manera ciega y centralizada. Los cambios estructurales del pulmón evaluados en la tomografía incluyeron la presencia de bronquiectasias, tapones de moco, engrosamiento peribronquial, cambios en el parénquima pulmonar y atrapamiento aéreo.

Los resultados del estudio 011B muestran un efecto del tratamiento sobre el cloro en sudor (-19,7 mmol/L) y LCI_{2.5} (-0,88). de magnitud similar a la observada en el estudio 109. El cambio intragrupo desde la basal hasta la semana 24 fue superior en el caso de las variables antropométricas y del dominio respiratorio del CFQ-R. Así, la media (DE) de cambio en el IMC y la puntuación z del IMC para la edad fue 0,64 (0,09) kg/m² y 0,15 (0,04) respectivamente y 5,4 (2,0) en el caso del dominio respiratorio del CFQ-R. Tras dos semanas sin tratamiento, la reducción observada de cloro en sudor revirtió a los niveles basales (la media del cambio intragrupo desde la semana 24 a la semana 26 fue 21,3 mmol/L (IC

95%: 18,6, 24,0). Este mismo efecto se observó en términos de ppFEV1 con un cambio medio desde la semana 24 hasta la 26 de -3,2 puntos porcentuales (IC 95%: -4,8, -1,6) frente al incremento de 2,5 puntos porcentuales (IC 95%: -0,2, 5,2) observado en la semana 24. No se observaron cambios en otras variables.

Seguridad

Adolescentes y adultos

En los estudios 103 y 104, un total de 1108 pacientes de 12 años de edad y mayores recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio (370 en el brazo placebo y 369 en cada uno de los brazos de lumacaftor/ivacaftor). De éstos, 1054 (95,1%) completaron las 24 semanas de tratamiento. Un número mayor de pacientes tuvo que abandonar o interrumpir el tratamiento en el grupo de LUM 400/IVA 250.

La mayor parte de los acontecimientos adversos (AA) comunicados en los estudios pivotaes afectan a los aparatos respiratorio y gastrointestinal.

En su mayoría ocurrieron en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento y fueron de intensidad leve o moderada. En particular, los acontecimientos adversos de tipo respiratorio (tales como malestar torácico, disnea y respiración anormal) fueron particularmente más frecuentes al inicio del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

Entre los AA graves que ocurrieron en 2 o más pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento destacan el incremento de creatina fosfoquinasa (CPK, 0,3% placebo, 0% LUM 600/IVA 250 y 1,1% LUM 400/IVA 250), trastornos hepato biliares (0% placebo, 1,1% LUM 600/IVA 250 y 0,8% LUM 400/IVA 250), broncoespasmo (0%, 0,5% y 0% respectivamente), hemoptisis (0,8%, 1,1% y 1,4% respectivamente), exacerbaciones pulmonares de FQ (24,1%, 14,9% y 11,1% respectivamente), nefrolitiasis (0,5%, 0,3% y 0,3%, respectivamente) y exantema cutáneo (0,3% total LUM/IVA, 0% placebo).

El número de AA relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento (reacciones adversas) fue de 34,9% en placebo, 44,2% en el grupo de LUM 600/IVA 250 y 51,8% en el brazo de LUM 400/IVA 250. La incidencia de reacciones adversas graves fue de 2,2% en placebo, y de 3,0% en los brazos de lumacaftor/ivacaftor.

Entre los acontecimientos adversos que revisten especial interés se encuentran la alteración de las pruebas de función hepática, los acontecimientos adversos de tipo respiratorio, los trastornos menstruales y el incremento de presión arterial.

El porcentaje de pacientes con cualquier AA relacionado con el sistema hepatobiliar fue de 6,0% (22 pacientes de 369) en el grupo LUM 400/IVA 250 frente a 5,4% (20 pacientes de 370) en el grupo placebo. La mayor parte de estos AAs correspondieron a elevaciones aisladas de transaminasas (fundamentalmente ALT). El porcentaje de pacientes con una elevación de transaminasas (ALT o AST) en el grupo LUM 400/IVA 250 fue de 5,4% (20 pacientes) frente a 4,6% (17 pacientes) en el grupo placebo. Estos incrementos fueron, en su mayoría, de naturaleza leve o moderada. No obstante, ciertos pacientes experimentaron un incremento de intensidad grave. Así, 3 pacientes (0,8%) en el grupo LUM 600/IVA 250 y otros 3 (0,8%) en el grupo LUM 400/IVA 250 experimentaron un incremento de ALT o AST superior a 8 veces el límite superior de la normalidad (LSN) frente a 2 pacientes (0,5%) en el grupo placebo. El porcentaje de pacientes en los brazos de placebo, LUM 600/IVA 250 y LUM 400/IVA 250 con un incremento de transaminasas (ALT o AST) superior a 5 veces el LSN fue de 1,9%, 2,7% y 1,4%, respectivamente. Tres pacientes adicionales (uno en el grupo LUM 400/IVA 250 y dos en el grupo LUM 600/IVA 250) presentaron, además de un incremento de transaminasas, un incremento de bilirrubina total superior a 2 veces el LSN. En conjunto, 7 pacientes

(0,9%) que recibieron lumacaftor/ivacaftor (4 en el grupo LUM 600/IVA 250 y 3 en LUM 400/IVA 250) presentaron un acontecimiento adverso grave de elevación de transaminasas o alteraciones hepato biliares. De estos 7 pacientes, en 4 el AA se resolvió al interrumpir el tratamiento.

De 7 pacientes con cirrosis y/o hipertensión portal que recibieron lumacaftor/ivacaftor se observó un empeoramiento de la función hepática en uno de ellos, que se manifestó como un aumento de ALT, AST, bilirrubina y encefalopatía hepática de aparición en los 5 días siguientes al inicio del tratamiento que se resolvió con la discontinuación del mismo.

Se observó un incremento en los niveles de CPK en un 5,4% de pacientes en el grupo placebo y en un 5,6% de los tratados con lumacaftor/ivacaftor (en conjunto). Dos AA graves relacionados con el incremento de CPK ocurrieron en el grupo de LUM 400/IVA 250 y 4 casos de discontinuación del tratamiento en este grupo obedecieron a AA relacionados con el incremento de CPK. En tres de ellos se pudo comprobar que los valores de CPK volvieron a la normalidad.

Entre los AA que afectaron al aparato respiratorio, la disnea fue el más frecuente con una incidencia superior en los grupos de lumacaftor/ivacaftor frente a placebo (14,9% en LUM 600/IVA 250 y 13,0% LUM 400/IVA 250 frente a 7,8% en placebo). En su mayoría estos AA fueron de leves a moderados y ninguno de ellos obligó a la interrupción del tratamiento en el grupo LUM 400/IVA 250. La mediana de tiempo hasta el primer evento respiratorio fue menor en los grupos de lumacaftor/ivacaftor (2 días) que en el grupo placebo (43 días).

La incidencia combinada de AA relacionados con trastornos menstruales (amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, metrorragia, oligomenorrea y polimenorrea) fue de 1,7% en el grupo placebo y de 9,3% y 10,4% en los grupos LUM 600/IVA 250 y LUM 400/IVA 250, respectivamente. Estos AA ocurrieron fundamentalmente en pacientes que estaban recibiendo anticonceptivos hormonales (25,0%) versus aquellas que no los recibían (3,5%). En su mayoría fueron leves o moderados y se resolvieron en las dos terceras partes de los casos.

En los estudios 103 y 104 se observó un incremento de presión arterial sistólica por encima de 140 mmHg en al menos dos ocasiones en un 3,4% de pacientes en los brazos de lumacaftor/ivacaftor frente a 1,6% de pacientes en el grupo placebo. El porcentaje de pacientes con un incremento de presión arterial diastólica superior a 90 mmHg en los brazos de tratamiento activo fue de 1,5% vs. 0,5% en placebo. En el estudio 105, el análisis de la presión arterial no sugiere que el porcentaje de pacientes con presión arterial en el rango hipertensivo se haya incrementado a lo largo del tiempo.

La ficha técnica de Kalydeco indica que se han descrito casos de cataratas/opacidad del cristalino en pacientes pediátricos. En los estudios pivotaes de lumacaftor/ivacaftor no se han descrito este tipo de eventos pero la posibilidad de que puedan ocurrir no se puede descartar debido a que se realizó un examen oftalmológico únicamente en el momento basal. De ahí que la ficha técnica de Orkambi® también incluya la necesidad de llevar cabo exámenes oftalmológicos antes del inicio del tratamiento y posteriormente.

El análisis de los datos de seguridad del estudio de extensión no revela ningún acontecimiento adverso que no se hubiese identificado en los estudios 103 y 104. Aunque el porcentaje de pacientes con reacciones adversas hepáticas (incremento de ALT o AST) fue superior en el estudio 105, un análisis *ad hoc* ajustado por la duración del tratamiento mostró que los datos eran consistentes por lo que la ficha técnica mantiene las mismas recomendaciones de monitorización de la función hepática en la sección 4.4 así como la

misma categoría de frecuencia de comunicación de trastornos hepato biliares en la sección 4.8.

Niños de 6 a 11 años de edad

En el estudio 109, 204 pacientes recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio, de los cuales 193 (94.6%) completaron el tratamiento. El porcentaje de pacientes que discontinuó el tratamiento fue similar en ambos brazos, 5,8% en el brazo de LUM/IVA y 5,0% en el brazo placebo. La causa más frecuente de discontinuación fue la presencia de AA que fue similar en los dos brazos del estudio, 2,9% en LUM/IVA y 2,0% en placebo.

Un porcentaje (>90%) similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento presentó al menos un AA que en su mayoría se consideraron no relacionados con el tratamiento. Los AA más frecuentemente reportados por los pacientes del grupo LUM/IVA con respecto al grupo placebo fueron tos productiva, expectoración aumentada, congestión nasal y dolor abdominal alto. Once (5,4%) pacientes tuvieron AA que se calificaron como severos en intensidad y que incluyeron exacerbaciones pulmonares, alteraciones en las pruebas de función hepática, artralgia, etcétera.

Un total de 81 (39,7%) pacientes tuvieron al menos un AA que se consideró (por el investigador) relacionado con el tratamiento (relacionado [0,5%] o posiblemente relacionado [39,2%]) que incluyeron tos, respiración anormal, náusea e incremento de transaminasas y que, en su mayoría, fueron de intensidad leve o moderada. Cinco sujetos presentaron AA graves que se consideraron relacionados con el tratamiento (2 [1,9%] en LUM/IVA y 3 [3,0%] en placebo) y que consistieron en un nivel de itraconazol persistentemente bajo debido a la interacción con lumacaftor/ivacaftor, síndrome de obstrucción intestinal distal, trastorno obstructivo respiratorio, incremento de ALT, incremento de AST e incremento de transaminasas. No se produjo ningún acontecimiento adverso que condujera al fallecimiento.

Tres (2,9%) sujetos en el grupo LUM/IVA y 2 (2,10%) en el grupo placebo discontinuaron el tratamiento debido a un AA. En el grupo de LUM/IVA los AA reportados fueron incremento de ALT, incremento de AST, incremento de transaminasas y respiración anormal. Nueve (8,7%) pacientes interrumpieron el tratamiento en el grupo LUM/IVA frente a 3 (3,0%) en el grupo placebo. Un único paciente de 10 años con antecedentes de astigmatismo y uso prolongado de corticoides desarrolló una catarata que no afectó a la agudeza visual de manera relevante.

Entre los acontecimientos adversos que revisten un especial interés, cabe destacar los de tipo respiratorio y los de tipo hepatobiliar. En el estudio 109 se llevaron a cabo espirometrías seriadas posteriores a la administración del tratamiento del estudio en un subgrupo de pacientes. Se observó que en el Día 1 del estudio el cambio medio (rango) del FEV1 en las 4 a 6 horas posteriores a la dosis de LUM/IVA fue de -7.7 (-24.0, 12.8) puntos porcentuales frente a -1.4 (-33.9, 17.5) en el grupo placebo. En la semana 16, estos valores fueron 0.5 (-16.2, 22.1) y 0.6 (-25.9, 11.3) respectivamente. Esta disminución del FEV1 posterior a la dosis de la medicación del estudio en el Día 1 se acompañó de sintomatología respiratoria en un porcentaje reducido de sujetos (2,9% de los tratados con LUM/IVA y 4,0% de los que recibían placebo). El análisis de los acontecimientos adversos de tipo respiratorio mostró que un total de 32 (15,7%) sujetos tuvieron eventos respiratorios, 18,4% en el grupo LUM/IVA versus 12,9% en el grupo placebo, que en su mayor parte fue de intensidad leve o moderada excepto en un sujeto en el que fue necesario discontinuar el tratamiento.

En cuanto a los acontecimientos de tipo hepatobiliar, 10 pacientes en cada grupo (10% por grupo) presentaron un incremento de transaminasas. Dos (2,0%) pacientes en el grupo placebo y un paciente (1,0%) en el grupo LUM/IVA tuvieron un incremento de

ALT o AST > 8 x LSN. El tratamiento se interrumpió en 3 (1,5%) pacientes del grupo LUM/IVA y tuvo que discontinuarse de forma permanente en 4 pacientes (2 en cada grupo). Un análisis preliminar de los datos de seguridad del estudio 110 en la semana 24 que incluyó a 49 sujetos del estudio 011B (duración de la exposición de al menos 48 semanas) mostró una incidencia acumulada de incremento de transaminasas de 15,5%, superior a la observada en el estudio 011B y en el estudio 109. En ningún caso el incremento de transaminasas observado se consideró severo.

Está en marcha un estudio post-autorización de seguridad de 5 años de duración, incluido en el Plan de Gestión de Riesgos de Orkambi® que finalizará en el año 2021.

DISCUSIÓN

Orkambi® representa el primer tratamiento específico autorizado para paciente con fibrosis quística homocigotos para la mutación de clase II *F508del*.

El tratamiento actual de los pacientes con FQ y mutaciones de clase II 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. En este sentido, continúa existiendo una necesidad médica no cubierta para estos pacientes.

Adolescentes y adultos

La autorización de comercialización de Orkambi® se apoyó en dos ensayos clínicos de fase III de diseño similar (aleatorizados, de grupos paralelos y controlados con placebo) en un número elevado de pacientes que en su mayoría presentaban insuficiencia pancreática exocrina seguida (en un porcentaje menor) de enfermedad pulmonar.

En términos de eficacia, la diferencia en el cambio absoluto medio en el ppFEV1 observada entre el grupo de LUM 400/IVA 250 respecto a placebo fue estadísticamente significativa pero el efecto observado fue modesto (2,55 puntos porcentuales de diferencia a la semana 24 en ambos estudios en conjunto) y menor que la magnitud de cambio que se utilizó para el cálculo del tamaño muestral (al menos un 5% de cambio absoluto en el ppFEV1). No obstante, el cambio se ha observado de forma consistente en la población general de ambos ensayos así como en diferentes subgrupos de la misma (por ejemplo, adolescentes y pacientes con un ppFEV1 inferior a 40 %).

Los pacientes tratados en los dos estudios con LUM 400/IVA 250 presentaron en la semana 24 una reducción del número de exacerbaciones pulmonares (riesgo relativo 0,61, con una reducción relativa del riesgo frente a placebo de un 39%). Este resultado no fue estadísticamente significativo de acuerdo al procedimiento jerárquico pre-establecido en el plan de análisis estadístico y, en consecuencia, su valor es descriptivo. En cuanto a las exacerbaciones pulmonares que cursan con hospitalización la reducción relativa del riesgo frente a placebo fue de 61% y de 56% para las exacerbaciones que requieren tratamiento intravenoso.

Con respecto a otras variables secundarias, en el estudio 103 no se observó efecto del tratamiento con LUM 400/IVA 250 sobre el IMC, deteniéndose el análisis estadístico a este nivel. Lo mismo cabe decir del peso y la puntuación z del IMC para la edad. Esta falta de significación estadística en el IMC se atribuye a cambios ocurridos en el grupo placebo que mostró una mejoría en el IMC intragrupo (0,19 kg/m²; P = 0,0065). En el estudio 104, el análisis se detuvo en el cambio del dominio respiratorio del CFQ, observándose un resultado estadísticamente significativo en el IMC (diferencia de tratamiento (IC95 %) de LUM 400/IVA 250 respecto a placebo 0,36 (0,17, 0,54).

No se dispone de resultados del efecto de la combinación de lumacaftor/ivacaftor sobre el cloro en sudor ya que no fue estudiado en los ensayos confirmatorios, pero el principal estudio de fase II puso de manifiesto una respuesta muy modesta. En este estudio, el uso de lumacaftor en monoterapia se asoció con una caída del FEV1 que aparentemente fue dosis-dependiente (10). No se dispone de resultados de la monoterapia con ivacaftor respecto a la combinación. En el programa de desarrollo clínico de ivacaftor, éste se investigó en un ensayo en pacientes homocigotos para *F508del* y los resultados a las 16 semanas en términos de cambio en el ppFEV1 no fueron estadísticamente significativos versus placebo (11). No obstante, este ensayo tenía como objetivo principal evaluar la seguridad del tratamiento.

La incertidumbre que existía inicialmente acerca del beneficio clínico a largo plazo del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor queda parcialmente resuelta con los datos del estudio 105, donde se observa que, tras 120 semanas de tratamiento con LUM 400/IVA 250 (Grupo 2), sigue existiendo un efecto (cambio absoluto medio en ppFEV1 0,5; IC95%: -0,4, 1,5). Sin embargo, la magnitud del cambio de ppFEV1 parece disminuir con el tiempo. Los pacientes en el grupo placebo que fueron aleatorizados a tratamiento con LUM 400/IVA 250 (Grupo 1) en el estudio 105 muestran inicialmente una respuesta similar a la de los pacientes tratados con LUM 400/IVA 250 en los estudios 103 y 104, que con el paso del tiempo parece disminuir también. Una adecuada interpretación de los resultados requeriría la comparación con un grupo placebo. Para contribuir a contextualizar estos resultados, se llevó a cabo un estudio *ad hoc* en el que los pacientes del estudio 105 tratados con LUM 400/IVA 250 se compararon con un grupo de pacientes homocigotos *F508del* en el mismo rango de edad (≥ 12 años) y emparejados por otras características que no habían sido tratados con la combinación utilizando los datos correspondientes al período 2012-2014 del registro estadounidense (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry). La tasa anualizada estimada de disminución del ppFEV1 fue de -1,33 puntos porcentuales (IC 95% -1,80, -0,85) en el grupo tratado versus -2,29 (-2,56, -2,03) puntos porcentuales en el grupo no tratado, lo que representa una reducción del 42% en la tasa anualizada de disminución de ppFEV1 (12). Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido a la naturaleza de los mismos.

Se espera que el estudio post-autorización a 5 años contribuya a generar datos adicionales de seguridad y efectividad a largo plazo y a aclarar el impacto del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor sobre la morbi-mortalidad de los pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación *F508del*.

Dado que ambos brazos de tratamiento activo no mostraron diferencias relevantes en su perfil de seguridad, pero los datos de ambos estudios indican que el régimen de lumacaftor/ivacaftor 400 mg/250 mg cada 12 horas se asoció con un menor riesgo relativo de exacerbaciones pulmonares esta es la posología autorizada en la ficha técnica.

Niños de 6 a 11 años de edad

La extensión de la indicación de Orkambi® queda sustentada por los resultados de un estudio pivotal aleatorizado, controlado frente a placebo y de 24 semanas de duración (estudio 109) en el que 204 niños fueron aleatorizados a recibir lumacaftor/ivacaftor o placebo. Asimismo, se llevó a cabo un estudio no controlado de 24 semanas de duración que fueron seguidas de una fase en ausencia de tratamiento de 2 semanas de duración. La duración de tratamiento de 24 semanas es corta en relación con la duración esperada del tratamiento. Datos posteriores a la semana 24 se generarán en el estudio abierto de extensión 110, de 96 semanas de duración, que finalizará en el segundo semestre del año 2019.

Los resultados del estudio 109 deben interpretarse a la luz del hecho de que la mayor parte de las variables de eficacia que se

utilizan en los pacientes mayores que presentan una función pulmonar deteriorada y sintomatología más o menos manifiesta, no son adecuadas para la población pediátrica con función pulmonar y estado nutricional generalmente conservados ya que no permiten detectar cambios en su enfermedad como consecuencia del tratamiento.

La variable principal de eficacia fue el cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 (LCI2.5) que mide la caída en la concentración de un gas con cada respiración hasta llegar a 1/40 (2.5%) de su concentración inicial. Su medida permite cuantificar la falta de homogeneidad de la ventilación presente en las vías aéreas periféricas pequeñas. Es más sensible que el FEV1 en pacientes con función pulmonar conservada como suele ser el caso de los niños, en los que podría detectar un trastorno temprano de la ventilación derivada de la inflamación y de los cambios estructurales del pulmón que se presentan de forma precoz en la FQ. No obstante, se trata de una variable que no está suficientemente validada, se desconoce si su mejoría se traduce en un beneficio a largo plazo, lo cual es importante ya que se trata de una población con función pulmonar generalmente conservada y no se ha identificado cual es la diferencia mínima clínicamente relevante. El tamaño del efecto observado en estudios de intervención realizados con otros fármacos (dornasa alfa, suero salino hipertónico, ivacaftor) varió de -1 a -2 según el tipo de intervención y la duración del tratamiento. En estos estudios los cambios en el LCI durante el tratamiento se relacionaron con cambios en el FEV1, por lo que es probable que la mejoría en el LCI se traduzca en beneficios a largo plazo para los pacientes. En el estudio realizado con LUM/IVA la media del cambio absoluto de LCI2.5 a las 24 semanas fue de -1,09 (IC 95%: -1,43, -0,75) a favor de LUM/IVA lo cual se considera una demostración del efecto del tratamiento a corto plazo, de magnitud modesta pero dentro del rango de valores de cambio observados en los estudios arriba mencionados. En el resto de variables de eficacia (antropométricas, tasa anual de exacerbaciones pulmonares y tiempo hasta la primera exacerbación, calidad de vida), la diferencia de tratamientos no se asoció a significación estadística excepto en la reducción de cloro en sudor ya que la diferencia entre tratamientos en el cambio absoluto medio a la semana 24 fue -24,9 (IC 95% -28,3, -21,4) mmol/l. Los valores finales absolutos fueron en promedio aproximadamente de 80 mmol/L, sustancialmente más altos que el rango normal (<30 mmol/L) pero en el rango de valores observados en pacientes con dos mutaciones causantes de enfermedad, una de las cuales no se asocia a insuficiencia pancreática. Asimismo, se observó una diferencia estadísticamente significativa de 2,4 puntos porcentuales en ppFEV1, similar al observado en los pacientes mayores. El 19,4% de los pacientes en el grupo tratado con LUM/IVA presentaron exacerbaciones pulmonares frente al 14,9% en el grupo placebo. En su mayor parte no requirieron hospitalización ni tratamiento antibiótico por vía intravenosa (7 niños tratados con LUM/IVA y 5 con placebo).

El análisis por subgrupos de la variable principal confirmó que los resultados en todos ellos eran consistentes con el resultado del análisis principal.

El sub-estudio de imagen, aun siendo en esencia exploratorio y en un número reducido de sujetos (19 pacientes), indica una mejoría en todas las alteraciones de tipo estructural que son frecuentes en el tejido pulmonar de los niños con fibrosis quística. Estos resultados, si se confirmasen en un mayor número de niños y por un período más prolongado de tiempo, podrían poner de manifiesto si lumacaftor/ivacaftor es un fármaco que puede modificar la progresión de la enfermedad apoyando la introducción del tratamiento de forma temprana para proporcionar un beneficio preventivo. El problema radica actualmente en la necesidad de llevar a cabo un TAC torácico (técnica con la que se dispone de mayor

experiencia) antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo ya que ello conlleva un riesgo de radiación acumulativo y la necesidad de sedación.

Los resultados del estudio pivotal 109 indican que el tratamiento con LUM/IVA se asocia a un beneficio modesto a corto plazo en términos de la enfermedad pulmonar (reducción en el LCI_{2.5} de 1,09 unidades y diferencia de ppFEV1 de 2,4 puntos porcentuales frente a placebo). Los parámetros antropométricos de IMC, peso y talla, así como sus correspondientes puntuaciones z mostraron una tendencia favorable en el grupo tratado con lumacaftor/ivacaftor mientras que el número de exacerbaciones pulmonares fue ligeramente superior en el grupo de tratamiento activo, siendo el número de las que requirieron tratamiento antibiótico intravenoso similar. Los resultados del estudio 011B dan apoyo a los observados en el estudio 109. En ausencia de tratamiento con lumacaftor/ivacaftor, el cloro en sudor volvió a los niveles basales y se observó una caída del ppFEV1 de aproximadamente 3 puntos porcentuales. Los resultados del estudio de extensión 110 proporcionarán datos tras 120 semanas de tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en niños de 6 a 11 años de edad.

Desde el punto de vista de seguridad, cabe destacar los siguientes puntos, incluidos en las recomendaciones de monitorización que se hacen en la sección 4.4 de la ficha técnica autorizada:

- La mayor parte de los AAs comunicados en los dos ensayos pivotaes en pacientes de 12 años de edad y mayores afectan al aparato respiratorio y al gastrointestinal. El perfil de seguridad en los niños de 6 a 11 años de edad es similar.
- Al inicio del tratamiento se ha detectado que algunos pacientes pueden presentar una caída brusca de la función respiratoria y síntomas relacionados como la disnea pueden empeorar, hecho que se debe advertir al paciente y que deberán tener en cuenta los médicos prescriptores, particularmente en el caso de pacientes con función pulmonar deteriorada (ppFEV1 < 40 %) en el momento del inicio del tratamiento en los cuales es recomendable una monitorización más frecuente. Este mismo patrón de caída del FEV1 posterior a la administración de la dosis de LUM/IVA se ha observado también en niños de 6 a 11 años aunque aparentemente con menor sintomatología. Este hecho debe ser advertido a padres/cuidadores. Se desaconseja iniciar el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en presencia de situaciones agudas que obliguen a cambios del tratamiento de base o que den lugar a un agravamiento de la situación clínica del paciente.
- Se debe evaluar las pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. En pacientes con historia previa de alteración de las pruebas de función hepática se debería valorar hacer una monitorización más frecuente de la misma. Este puede ser el caso de los pacientes pediátricos en los que es más frecuente una elevación moderada de transaminasas relacionada con las manifestaciones hepáticas de la FQ. El tratamiento se debe interrumpir en caso de elevaciones aisladas de ALT o AST > 5 x LSN o de ALT o AST > 3 x LSN junto con bilirrubina total > 2 x LSN. Una vez que los niveles se normalicen se puede reconsiderar reiniciar el tratamiento tras una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo del mismo.
- Entre las pacientes en edad fértil que usan contraceptivos hormonales y están recibiendo Orkambi® la incidencia de trastornos menstruales es superior que entre aquellas que no los reciben. Dado que la eficacia de los contraceptivos hormonales puede verse comprometida se deben comentar con las pacientes métodos alternativos de contracepción.

- Se recomienda la monitorización periódica de la presión arterial.
- Se recomiendan exámenes oftalmológicos antes del inicio del tratamiento y durante el mismo en pacientes pediátricos, para evaluar la aparición de opacidades del cristalino/cataratas.

El análisis de los datos de seguridad del estudio de extensión en adultos y adolescentes no revela ningún acontecimiento adverso que no se hubiese identificado en los estudios 103 y 104, manteniéndose las recomendaciones de monitorización que ya figuran en la sección 4.4 de la ficha técnica autorizada así como la misma categoría de frecuencia de comunicación de reacciones adversas en la sección 4.8. El estudio de extensión en niños de 6 a 11 años de edad está en marcha. Los datos de seguridad preliminares presentados con la extensión de la indicación son consistentes con los datos observados en pacientes mayores.

Con los datos actualmente disponibles, no se recomienda el tratamiento de pacientes heterocigotos para la mutación *F508del* (9).

Tampoco se dispone de datos en pacientes trasplantados por lo que no se recomienda el uso de Orkambi® en estos pacientes. Existe la posibilidad de interacciones clínicamente relevantes con fármacos inmunosupresores.

CONCLUSIÓN

Orkambi® es el primer fármaco aprobado para el tratamiento de pacientes de al menos 6 años de edad o mayores, homocigotos para la mutación *F508del* con enfermedad pulmonar documentada, estable (en el momento de iniciar el tratamiento) y que estén recibiendo ya el mejor tratamiento disponible.

Adolescentes y adultos

En los dos ensayos pivotaes realizados en adolescentes de al menos 12 años de edad y adultos, el tratamiento con lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas durante 24 semanas se asoció con un efecto estadísticamente significativo en el cambio absoluto del ppFEV1 y una reducción en el número de exacerbaciones pulmonares que no fue estadísticamente significativa en el análisis jerárquico pre-especificado para cada uno de los ensayos. La magnitud de la mejoría observada en el ppFEV1 es modesta, el tamaño del efecto fue inferior al previsto y similar al conseguido con tratamientos sintomáticos no específicos. Conviene, no obstante, señalar que el efecto de lumacaftor/ivacaftor sobre el ppFEV1 y otras variables clínicas se observó añadido al tratamiento habitual que recibían los pacientes. Se dispone de datos tras 96 semanas adicionales de tratamiento que no ponen de manifiesto reacciones adversas que no se hubiesen detectado tras las 24 semanas iniciales y que muestran una disminución progresiva del efecto del tratamiento sobre el ppFEV1 a lo largo del periodo de extensión estudiado observándose, sin embargo, un mantenimiento del efecto en lo que se refiere al IMC en la población general del ensayo. En el caso de los pacientes menores de 20 años, el análisis de la puntuación z del IMC para la edad muestra, en general, un cambio de menor magnitud que el observado en la población general del ensayo. El impacto sobre la morbi-mortalidad requiere una evaluación más allá de 120 semanas a lo que puede contribuir el estudio post-autorización incluido en el Plan de Gestión de Riesgos.

Niños de 6 a 11 años de edad

La combinación lumacaftor/ivacaftor se asoció a un cambio absoluto de LCI_{2.5} a las 24 semanas de -1,09 (IC 95%: -1.43, -0.75) a favor de LUM/IVA, que fue estadísticamente significativo, y se considera una demostración del efecto del tratamiento a corto plazo, de magnitud modesta aún cuando está dentro del rango de valores observados en otros estudios. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en variables antropométricas ni en exacerbaciones pulmonares, mientras que se observó una reducción del cloro en sudor y un cambio absoluto de ppFEV1 que alcanzaron significación estadística.

En la población pediátrica el FEV1 no es una variable de eficacia adecuada para detectar cambios en respuesta al tratamiento. Ese es el motivo por el que en el estudio 109 se utilizó como variable principal de eficacia LCI2.5, que es más sensible que el FEV1 para detectar precozmente los cambios de la función pulmonar, a pesar de que se trata de una variable que no está suficientemente validada.

En un sub-estudio de imagen en un número reducido de niños se ha observado que el tratamiento con LUM/IVA produce una mejoría de las alteraciones estructurales pulmonares lo que podría asociarse con un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad pulmonar que es la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, actualmente no se dispone de datos de seguimiento que permitan afirmar con total seguridad que esto será así.

En relación a la seguridad, la combinación lumacaftor/ivacaftor es bien tolerada y los acontecimientos adversos más frecuentes son respiratorios y gastrointestinales. La monitorización de seguridad debe incluir los posibles efectos respiratorios, sobre todo al inicio del tratamiento y particularmente si se trata de sujetos con función pulmonar deteriorada.

Asimismo, se debe hacer seguimiento analítico de la función hepática, seguimiento oftalmológico periódico en los pacientes menores de 18 años y medición periódica de la tensión arterial.

Existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes que debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor y durante el mismo, sobre todo en caso de cambios en el tratamiento. Entre las interacciones que se deben tener en cuenta se encuentra la posible interacción con anticonceptivos hormonales.

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Orkambi® (Ivacaftor) en pacientes de 12 años o mayores.

El tratamiento con Orkambi en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años a 11 años de edad homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, deberá seguir los criterios establecidos por la Comisión Interministerial de Precios y la Comisión Permanente de Farmacia.

REFERENCIAS

- 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.
- European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFPR) Annual Data Report 2016. Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/images/ECFSPR_Report2013_02.2016.pdf (9 de marzo de 2019)
- Ficha Técnica autorizada de Orkambi®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_en.pdf (9 de marzo de 2019)
- Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:18843–18848.
- Informe público de evaluación (EPAR) de Orkambi® disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373:220–231.
- Informe público de evaluación (EPAR) de Orkambi® (extensión de la indicación a niños de 6 a 11 años de edad). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/orkambi-epar-assessment-report-variation_en.pdf (31 de enero de 2019)
- Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-567.
- Kent L, Reix P, Innes JA, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13: 123-38.
- Boyle MP, Bell SC, Konstan MW et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):527-38.
- 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
- Konstan MW, McKone E, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):107-118.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

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

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