

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) en el tratamiento de fibrosis quística

IPT, 64/2019. V1

Fecha de publicación: 22 de noviembre de 2019¹

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 que es responsable de las manifestaciones de la enfermedad (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina, etc.). La afectación pulmonar es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ (1). Otras manifestaciones como la diabetes o la enfermedad hepática, ambas relacionadas con la fibrosis quística, son asimismo causas relevantes de morbimortalidad.

Las mutaciones del gen que codifica la proteína CFTR se clasifican según el principal defecto funcional que causan (1). Así, las mutaciones de clase I resultan en la práctica ausencia de la proteína CFTR, las de clase II se caracterizan porque el proceso de maduración celular de la proteína está alterado, las de clase III afectan a la regulación del canal de cloro, las de clase IV a la conducción a través del mismo, las de clase V a la estabilidad del ARNm, y las de clase VI a la estabilidad de la proteína madura en la superficie celular. Sin embargo, una misma mutación puede dar lugar a una proteína con varios defectos. Así, la mutación de clase II *F508del* se caracteriza no solo por la síntesis de una proteína CFTR alterada que no alcanza, o lo hace en una cuantía muy disminuida, la superficie apical de la célula epitelial, sino también porque esta proteína presenta un defecto de apertura del canal.

Las mutaciones de función residual se asocian, en general, con una enfermedad menos grave y de progresión más lenta así como con niveles de cloro en sudor en un rango inferior (por debajo de 80 mmol/L) al generalmente observado en sujetos homocigotos *F508del*. Sin embargo, la enfermedad puede ser igualmente grave. La definición de mutación de función residual utilizada en el programa de desarrollo de Symkevi® se basa en 1) niveles de cloro en sudor por debajo de 86 mmol/l (una desviación estándar por debajo de la documentada para sujetos homocigotos *F508del*) e insuficiencia pancreática en al menos un 50% de los sujetos con la mutación de interés (basado en datos epidemiológicos o de la literatura disponible); y 2) respuesta in vitro a ivacaftor definida por un incremento en el transporte de cloro igual o superior a 10 puntos porcentuales en células tiroideas de ratas Fisher que expresan la proteína CFTR producida por la mutación considerada.

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 muestran que casi un 30% de los 1898 pacientes sobre los que se proporcionaron datos eran homocigotos para la mutación *F508del*. Aproximadamente un 50% eran pacientes heterocigotos para *F508del*. Datos detallados del Registro Español de Fibrosis Quística (3) indican que de las 14 mutaciones de función residual autorizadas para Symkevi® (ver sección siguiente), 5 de ellas presentan una frecuencia alélica mayor o igual al 0,5%. Se trata fundamentalmente de las mutaciones de splicing, de entre las cuales la de mayor frecuencia es *2789+5G→A* (1,37%) presentando las restantes una frecuencia inferior al 1%. Entre las mutaciones con cambio de sentido solo se cita *L206W* con una frecuencia alélica de 2,2%. La frecuencia alélica de *F508del* (la más prevalente de las mutaciones de FQ) es 51,16% en el registro. Las restantes mutaciones de función residual no mencionadas presentan una frecuencia inferior al 0,5%.

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 (en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina). La combinación de tezacaftor e ivacaftor (TEZ/IVA), representa un abordaje terapéutico distinto del tratamiento sintomático mencionado, ya que la diana de ambos fármacos es la proteína CFTR anómala (ver apartado Farmacología).

TEZACAFTOR E IVACAFTOR (SYMKEVI®)

Symkevi® está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 12 años homocigotos para la mutación *F508del* así como para pacientes heterocigotos *F508del* con una segunda mutación de función residual de entre las siguientes: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, and *3849+10kbC→T* (4).

Está disponible en forma de comprimidos recubiertos que contienen una combinación de dosis fija de 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor (TEZ 100 mg/ IVA 150 mg).

La posología recomendada es un comprimido de Symkevi® (TEZ 100 mg/ IVA 150 mg) seguido de un comprimido de ivacaftor (IVA) 150 mg (Kalydeco®) 12 horas después. La administración de ambos comprimidos debe hacerse con la ingesta de una 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 el genotipo de los pacientes coincide con alguno de los indicados en la sección 4.1 de la Ficha Técnica de Symkevi®.

Farmacología

Tezacaftor es un corrector selectivo de la proteína CFTR que se une al primer dominio transmembrana (MSD-1) de la misma. En estudios in vitro tezacaftor incrementa la cantidad de proteína en la superficie de la célula epitelial (5), al facilitar el procesamiento por parte de la célula y el transporte hacia la superficie celular de múltiples proteínas CFTR mutantes, así como de la proteína normal. Ivacaftor aumenta el tiempo de apertura de la proteína presente en la superficie apical de la célula epitelial. El efecto de ambos fármacos se traduce en un incremento del transporte de cloro que es superior al conseguido por cada uno de ellos por separado. Además, la combinación de ambos moduladores resultó en un incremento de la altura del líquido en la superficie epitelial así como de la frecuencia de batido ciliar en cultivos de células broncoepiteliales de pacientes homocigotos

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de julio de 2019.

F508del. El mecanismo exacto por el que ambos fármacos consiguen estos efectos se desconoce.

El área bajo la curva (AUC) de ivacaftor se vio incrementada aproximadamente 3 veces en administración concomitante con una comida rica en grasas, por lo que Symkevi® (y Kalydeco®) deben tomarse con este tipo de alimentos. Tezacaftor en administración concomitante con ivacaftor da lugar a un incremento en la exposición sistémica de este último que no es clínicamente relevante.

Desde el punto de vista farmacocinético, tanto ivacaftor como tezacaftor se metabolizan a través del CYP3A4/5 y se eliminan principalmente a través de las heces, siendo la cantidad excretada vía renal mucho menor.

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En cambio, se recomienda reducir la dosis diaria total en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de la combinación, a menos que el beneficio supere los posibles riesgos, en cuyo caso se debe reducir la dosis y considerar la necesidad de ampliar el intervalo de administración. Se recomienda leer la sección 4.2 de la ficha técnica de Symkevi® para más detalle sobre las recomendaciones de dosis en sujetos con insuficiencia hepática.

No se recomienda ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia renal leve o moderada, pero sí precaución en sujetos con enfermedad renal grave o en aquellos con enfermedad renal terminal.

Se recomienda una lectura cuidadosa de las secciones 4.4 y 4.5 de la ficha técnica ya que existen interacciones con potencial relevancia clínica, algunas que resultan en una contraindicación de administración concomitante y otras que requieren ajuste de dosis. Tezacaftor e ivacaftor no presentan una interacción clínicamente relevante con anticonceptivos hormonales.

Eficacia

Los datos de eficacia proceden de dos estudios pivotaes que son el estudio 106 en pacientes homocigotos *F508del*, y el estudio 108 en pacientes heterocigotos *F508del* y una segunda mutación de función residual. Ambos estudios pivotaes se siguieron de un estudio de extensión, el estudio 110.

Se llevó a cabo un estudio adicional, el estudio 109 que incluyó a sujetos heterocigotos *F508del* y una segunda mutación con un defecto de apertura caracterizada por la respuesta clínica a ivacaftor. Todos los pacientes iniciaron el estudio con ivacaftor durante 4 semanas y fueron posteriormente aleatorizados a ivacaftor o a tezacaftor/ivacaftor durante 8 semanas tras las cuales se les ofreció entrar en el estudio de extensión 110.

Pacientes homocigotos *F508del* (6)

La eficacia y la seguridad de la combinación de tezacaftor e ivacaftor (TEZ/IVA) en pacientes con fibrosis quística de 12 años de edad y mayores, homocigotos para la mutación *F508del* se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 24 semanas de duración (estudio 106), (7). La medicación de estudio (TEZ/IVA 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.

El diagnóstico de fibrosis quística se documentó con un valor de la concentración de cloro en sudor igual o superior a 60 mmol/L. El principal criterio de inclusión fue la presencia de un valor de porcentaje predicho de FEV1 (ppFEV1) entre 40 y 90 puntos porcentuales (pp) en el período de 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), con antecedentes de colonización por

microorganismos asociados a una rápida disminución de la función pulmonar, con un incremento igual o superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o de bilirrubina total $\geq 2 \times$ LSN, pacientes con alteraciones de la función renal, o con un intervalo QTc > 450 mseg.

Un total de 510 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir TEZ 100 mg/IVA 150 mg en combinación con ivacaftor 150 mg (12 horas después) (n=251) o placebo (n=259). La aleatorización se estratificó por edad (<18 versus ≥ 18 años), sexo y valor del ppFEV1 en el período de screening (<70 pp versus ≥ 70 pp).

La mediana (rango) de edad de los sujetos incluidos fue de 25,0 (12, 64) años. El valor medio del ppFEV1 en la basal fue 60,0 puntos porcentuales (rango: 27,8 pp - 96,2 pp), con una mayoría de sujetos con valores de ppFEV1 ≥ 40 a <70 (61,3%). La mediana de cloro en sudor fue de 102,0 mmol/l (rango: 42,0; 125,5) y 101,3 mmol/l (38,5; 140,0) en los grupos de placebo y TEZ/IVA respectivamente.

En general, ambos brazos de tratamiento fueron similares con respecto a las características demográficas y de la enfermedad.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio absoluto medio 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 del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística (CFQ-R) o la incidencia de exacerbaciones pulmonares se reflejan en la Tabla 1. El análisis de eficacia de las variables continuas se llevó a cabo mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) siguiendo un procedimiento jerárquico de contraste de hipótesis que sigue un orden pre-especificado de las variables a analizar (ver Tabla 1), de tal manera que para que el resultado en una variable pueda ser considerado estadísticamente significativo ($p < 0,05$), todos los tests previos en la jerarquía de análisis también debían serlo. La población de análisis (504 sujetos de los 510 aleatorizados) corresponde a todos los sujetos con el genotipo de interés y que recibieron al menos una dosis de los fármacos de estudio (población por intención de tratar modificada, ITTm).

Todos los resultados mostrados en la Tabla 1 corresponden al valor medio (intervalo de confianza 95%) del cambio absoluto desde la basal hasta (a) la semana 24 en la variable correspondiente excepto en el caso de la primera variable secundaria de eficacia que corresponde a un cambio relativo y del número de exacerbaciones pulmonares para las que se muestra la tasa estimada anualizada y como medida de eficacia, el riesgo relativo.

En el estudio 106, de acuerdo al orden preespecificado de análisis de las variables mostrado en la Tabla 1, los resultados de ppFEV1 y de exacerbaciones pulmonares alcanzaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. En cambio, no se observaron diferencias significativas en los resultados del IMC (de ahí que el valor p obtenido para el dominio respiratorio del CFQ-R sea nominal).

Variables secundarias adicionales de eficacia fueron el tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar, el cambio absoluto medio de cloro en sudor, así como el de la puntuación z del IMC (sólo en sujetos menores de 20 años) y el del peso. El tratamiento con TEZ/IVA se asoció a una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de presentar exacerbaciones pulmonares de un 36% en el grupo de TEZ/IVA con respecto al grupo placebo (hazard ratio, IC95%: 0,64 [0,46; 0,88]). La diferencia entre ambos grupos de tratamiento en el cambio absoluto de cloro en sudor fue de -10,1 mmol/l (IC95%: -11,4, -8,8) a favor de TEZ/IVA mientras que la diferencia entre tratamientos en la puntuación z del IMC no fue estadísticamente significativa. La diferencia media entre

tratamientos en el cambio absoluto desde la basal hasta la semana 24 en el peso corporal fue de 0,1 kg (IC 95%: -0,3; 0,5).

Tabla 1: Principales resultados de eficacia del estudio 106 (ITTm)

VARIABLE	PLACEBO (n=256)	TEZ/IVA (n=248)	Diferencia entre tratamientos Media (IC95%) Valor p
ppFEV1 (pp) (cambio absoluto)	-0,6 (-1,3; 0,0)	3,4 (2,7; 4,0)	4,0 (3,1; 4,8) <i>P</i> <0,0001*
ppFEV1 (%) (cambio relativo)	-0,5 (-1,7; 0,6)	6,3 (5,1; 7,4)	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> <0,0001*
Exacerbaciones pulmonares (tasa estimada de eventos por año)	0,99	0,64	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> =0,0054*
IMC (kg/m ²) (cambio absoluto)	0,12 (0,03; 0,22)	0,18 (0,08; 0,28)	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> =0,4127
Dominio respiratorio CFQ-R (puntos) (cambio absoluto)	-0,1 (-1,6; 1,4)	5,0 (3,5; 6,5)	5,1 (3,2; 7,0) <i>P</i> <0,0001± (valor nominal)

*Indica significación estadística confirmada en el análisis jerárquico.

±Valor nominal de p obtenido en el análisis jerárquico

TEZ/IVA: combinación de dosis fija de tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg, seguido de ivacaftor 150 mg 12 horas después; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; pp: puntos porcentuales; IMC: índice de masa corporal

El análisis por subgrupos de la variable principal de eficacia mostró consistencia con el resultado del análisis principal en todos ellos. Aun cuando un valor de ppFEV1 por debajo de 40 pp fue un criterio de exclusión, un total de 47 pacientes (24 en el grupo placebo y 23 en el grupo TEZ/IVA), presentaron un valor basal de ppFEV1 inferior a 40 puntos porcentuales, lo cual obedece a diferencias entre el valor correspondiente al período de screening (>40) y el de la visita de inicio (<40). La diferencia media entre tratamientos en el cambio absoluto de ppFEV1 en este subgrupo de pacientes fue de 3,5 pp (IC 95%: 1,0, 6,1) a favor de TEZ/IVA.

Una vez finalizado el ensayo pivotal, los pacientes que completaron cualquiera de las dos ramas de tratamiento en el mismo continuaron tratamiento con TEZ/IVA en un estudio de extensión no controlado de 96 semanas de duración (estudio 110). Los pacientes que recibieron tezacaftor e ivacaftor en el estudio pivotal continuaron con el mismo (grupo TEZ/IVA) mientras que los pacientes aleatorizados a placebo iniciaron tratamiento activo (grupo PCBO-TEZ/IVA).

En la semana 24 del estudio 110, el cambio absoluto intragrupo en ppFEV1 desde la basal del estudio de extensión en los sujetos del grupo PCBO-TEZ/IVA fue 4,2 pp (3,3; 5,1) mientras que para los sujetos del grupo TEZ/IVA este valor fue -0,2 pp (-1,1; 0,7). En el caso de los adolescentes (menores de 18 años de edad), estos valores

fueron 5,3 pp (3,9; 6,8) y -0,8 (-2,3; 0,7) en los grupos de PCBO-TEZ/IVA y TEZ/IVA, respectivamente. La tasa estimada anualizada de exacerbaciones pulmonares fue 0,65 (IC95%: 0,52; 0,80) y 0,72 (0,60; 0,87) en el grupo de PCBO-TEZ/IVA y TEZ/IVA, respectivamente. La tasa estimada anualizada de exacerbaciones pulmonares que requirieron tratamiento antibiótico por vía intravenosa fue 0,33 (0,25; 0,45) en el grupo PCBO-TEZ/IVA y 0,35 (0,27; 0,46) en el grupo TEZ/IVA.

Pacientes heterocigotos F508del/mutación de función residual (6)

La eficacia y la seguridad de la combinación de tezacaftor e ivacaftor (TEZ/IVA) en pacientes con fibrosis quística de 12 años de edad y mayores, heterocigotos para la mutación *F508del* y con una segunda mutación de función residual en el gen *CFTR*, se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, y de 8 semanas de duración (estudio 108), (8). La medicación de estudio (TEZ/IVA, IVA o PCBO) 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.

El diagnóstico de fibrosis quística se confirmó con un valor de la concentración de cloro en sudor ≥ 60 mmol/L o, en caso de un valor < 60 mmol/L, la inclusión en el estudio requirió que los sujetos tuviesen enfermedad crónica sinopulmonar documentada.

Un total de 248 pacientes de 12 años o mayores fueron aleatorizados a 6 diferentes secuencias de tratamiento en dos períodos de 8 semanas de duración separados por un lavado de la misma duración. De estos, 246 pacientes en el Período 1 recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio. Ochenta y uno (81) recibieron PCBO, 81 IVA y 84 TEZ/IVA. En el Período 2, 235 sujetos recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio, 81, 75 y 78 respectivamente.

La aleatorización se estratificó por edad (<18 versus ≥ 18 años), sexo, valor del ppFEV1 en el período de screening (<70pp versus ≥ 70 pp) y tipo de mutación de función residual (mutaciones de clase V no canónicas de splicing versus mutaciones de clases II a IV). Alrededor de un 85% de los sujetos incluidos en el Período 1 eran adultos (edad media: 34,8 años) con un valor medio de ppFEV1 en la basal superior a 62,3 pp. El rango de ppFEV1 varió de 35 a 94 pp. Aproximadamente 60% de los sujetos presentaban una mutación de splicing así como antecedentes de colonización por *P. aeruginosa* en los dos años previos al screening. La mediana (rango) de cloro en sudor fue de 74,3 mmol/L (11,0, 135,0) y un 13,5% presentaban insuficiencia pancreática exocrina (definida a partir de los niveles de la elastasa-1 fecal).

En general, ambos brazos de tratamiento fueron similares con respecto a las características demográficas y de la enfermedad en la basal del Período 1. No se observaron efectos de arrastre entre el Período 1 y el Período 2 que fuesen de relevancia clínica.

El plan de análisis estadístico inicial incluía la comparación de resultados entre TEZ/IVA versus IVA pero esta comparación se eliminó del mismo finalmente. Se presentan sus resultados pero los valores p deben interpretarse como nominales. El análisis de eficacia de las variables continuas se llevó a cabo mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM).

La variable principal de eficacia fue el cambio absoluto medio de ppFEV1 desde la basal hasta el valor promedio de las semanas 4 y 8. La principal variable secundaria fue el cambio absoluto medio en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R desde la basal hasta el valor promedio de las semanas 4 y 8. Otras variables evaluadas fueron el cambio relativo en ppFEV1 y el cambio absoluto del cloro en sudor desde la basal hasta el valor promedio correspondiente a las semanas 4 y 8. El resultado de esta y otras variables secundarias de eficacia en la población ITTm, que incluyó a 244 sujetos de los 248

aleatorizados, quedan recogidos en la Tabla 2. Para las variables continuas, el resultado se expresa como el valor medio de la diferencia entre tratamientos (intervalo de confianza 95%).

Tabla 2: Principales resultados de eficacia del estudio 108 (ITTm)

VARIABLE	PLACEBO (n=161)	IVA (n=156)	TEZ/IVA (n=161)	Diferencia IVA vs. Placebo Media (IC95%) Valor p	Diferencia TEZ/IVA vs. Placebo Media (IC95%) Valor p
ppFEV1 (pp) (cambio absoluto)	-0,3 (-1,2, 0,6)	4,4 (3,5, 5,3)	6,5 (5,6, 7,3)	5,1 (3,8, 6,3) <i>P</i> <0,001	6,8 (5,7, 7,8) <i>P</i> <0,001
Dominio respiratorio CFQ-R (puntos) (cambio absoluto)	-1,0 (-2,9, 1,0)	8,7 (6,8, 10,7)	10,1 (8,2, 12,1)	9,7 (7,2, 12,2) <i>P</i> <0,001	11,1 (8,7, 13,6) <i>P</i> <0,001
Cloro en sudor (mmol/l) (cambio absoluto)	-0,4 (-2,3, 1,5)	-4,9 (-6,7, -3,0)	-9,9 (-11,8, - 8,0)	-4,5 (-6,7, - 2,3)	-9,5 (-11,7, -7,3)

La diferencia entre IVA y TEZ/IVA en el cambio absoluto en ppFEV1 fue de 2,1 pp (IC 95%: 1,2; 2,9) mientras que en el dominio respiratorio del CFQ-R fue de 1,4 puntos (-1,0; 3,9), ambos resultados favorables a TEZ/IVA. El porcentaje de sujetos con un cambio en el dominio respiratorio del CFQ-R superior a 4 basado en el valor promedio de las semanas 4 y 8 fue de 65,2% en el grupo TEZ/IVA, 58,3% en el grupo IVA y 32,9% en el grupo placebo.

La diferencia entre TEZ/IVA versus placebo en el cambio absoluto en ppFEV1 desde la basal hasta la semana 8 fue 7,1 (5,7; 8,4). Este valor para la diferencia entre IVA y placebo fue de 5,4 (4,0; 6,8) y de 1,7 (0,3; 3,0) para la comparación TEZ/IVA versus IVA.

Aun cuando un valor de ppFEV1 por debajo de 40 pp fue un criterio de exclusión, un total de 22 pacientes presentaron un valor basal de ppFEV1 inferior a 40 puntos porcentuales, lo cual obedece a diferencias del ppFEV1 entre el período de cribado (>40) y el de la visita de inicio (<40). La diferencia de tratamientos de TEZ/IVA vs. placebo en el cambio absoluto de ppFEV1 en este subgrupo de sujetos fue de 4,4 pp (1,1; 7,8). La diferencia respecto a IVA fue de 0,0 pp (-2,3; 2,9). La diferencia de tratamientos en el cambio absoluto de ppFEV1 en el grupo TEZ/IVA vs. placebo en el subgrupo de sujetos con una mutación de splicing fue de 7,4 pp (6,0; 8,7) frente a 5,9 pp (4,2; 7,5) en el subgrupo con mutaciones de clase II a IV. La diferencia entre TEZ/IVA e IVA fue de 1,9 pp (0,8; 3,0) y 2,3 pp (1,0; 3,6) en el subgrupo con mutaciones de splicing y de clases II a IV, respectivamente. En el análisis planificado por subgrupos de la variable principal de eficacia los mejores resultados se observaron en el grupo de edad <18 años (n=34) en los que el cambio absoluto de ppFEV1 fue de 12,0 pp (IC95%: 9,3; 14,8) así como en los sujetos con un ppFEV1 ≥70% en la basal (n=80) en los

cuales este valor fue 8,2 (6,4; 10,1) y en los sujetos que no utilizaban ningún broncodilatador (n=32) en el que el cambio de ppFEV1 fue 8,3 (5,3; 11,3).

Una vez finalizado el ensayo pivotal, los pacientes que completaron el mismo continuaron tratamiento con TEZ/IVA en un estudio de extensión no controlado de 96 semanas de duración (estudio 110). Los resultados se presentan para los grupos PCBO-TEZ/IVA, IVA-TEZ/IVA y TEZ/IVA según el tratamiento recibido en el segundo período de la secuencia de aleatorización del estudio 108. Para todas las variables continuas, los resultados se presentan como el valor medio (IC95%) del cambio absoluto intragrupo.

En la semana 16 del estudio 110, el cambio absoluto en ppFEV1 desde la basal del estudio de extensión en los sujetos del grupo PCBO-TEZ/IVA fue 4,9 pp (IC95%: 3,7; 6,2), mientras que para los sujetos del grupo IVA-TEZ/IVA este valor fue 2,4 pp (1,1; 3,7) y -0,0 pp (-1,2; 1,3) en el caso del grupo TEZ/IVA. En el caso de los adolescentes, estos valores fueron 7,2 (4,8; 9,7), 1,6 (-1,5; 4,8), y 0,7 (-2,2; 3,6) en los grupos PCBO-TEZ/IVA, IVA-TEZ/IVA y TEZ/IVA, respectivamente. El valor medio del cambio absoluto en el dominio respiratorio del CFQ-R fue de 8,1 puntos (4,9; 11,2) en el grupo PCBO-TEZ/IVA, 3,9 puntos (0,6; 7,2) en el grupo IVA-TEZ/IVA y 4,4 puntos (1,2; 7,6) en el grupo TEZ/IVA. La tasa estimada anualizada de exacerbaciones pulmonares fue 0,38 (0,24; 0,61) en el grupo PCBO-TEZ/IVA, 0,26 (0,15; 0,44) en el grupo IVA-TEZ/IVA y 0,22 (0,13; 0,37) en el grupo TEZ/IVA. Con respecto al IMC, se observó un cambio de 0,35 kg/m² (0,14; 0,56), 0,15 kg/m² (-0,07; 0,38) y 0,54 kg/m² (0,32; 0,76) en los grupos PCBO-TEZ/IVA, IVA-TEZ/IVA y TEZ/IVA, respectivamente.

En ambos estudios el cambio en ppFEV1 se observó de forma temprana (día 15) y se mantuvo básicamente sin incrementos posteriores a lo largo del máximo período de tratamiento en el estudio de extensión (48 semanas en los sujetos homocigotos *F508del* y 24 semanas en los pacientes heterocigotos *F508del*/mutación de función residual). El cambio observado en ppFEV1 se observó de forma consistente en todos los subgrupos de la población del ensayo analizados.

Seguridad

La base de datos sobre la que se llevó el principal análisis de seguridad incluye no solo los estudios 106 y 108, sino también el estudio 107 (sujetos *F508del*/mutación de función mínima que se interrumpió de forma prematura tras un análisis intermedio de futilidad). En todos ellos tezacaftor 100 mg se administró con ivacaftor 150 mg una vez al día en una combinación de dosis fija seguido 12 horas después de ivacaftor 150 mg.

La población de seguridad así definida incluye 496 sujetos que recibieron TEZ/IVA y 505 que recibieron placebo. La media de exposición al tratamiento de estudio fue de alrededor de 16 semanas en ambos grupos. Cuando se considera el estudio de extensión 110, la media de duración de tratamiento con TEZ/IVA se incrementa aproximadamente al doble (33,5 semanas). Un total de 326 sujetos recibieron tratamiento con TEZ/IVA durante al menos 48 semanas.

En el análisis conjunto de los 3 estudios de fase 3, el porcentaje de sujetos que reportaron acontecimientos adversos (AA) fue de 86,9% (439/505) en el grupo placebo y 82,3% (408/496) en el grupo TEZ/IVA. El porcentaje de sujetos con acontecimientos adversos graves (AAG) fue de 14,9% (75/505) y 10,1% (50/496) respectivamente. En el grupo placebo y en el grupo TEZ/IVA, 10 (2%) y 8 (1,6%) sujetos discontinuaron el tratamiento por acontecimientos adversos (AA) mientras que 18 (3,6%) y 12 (2,4%) sujetos lo interrumpieron de forma transitoria. No se reportó ningún fallecimiento.

La mayor parte de los AA comunicados afectaron a los aparatos respiratorio y gastrointestinal. Entre los AA identificados como reacciones adversas (RA), cefalea, nasofaringitis, náuseas, congestión sinusal, y mareo ocurrieron en al menos un 3% de sujetos y tuvieron una incidencia al menos 1% mayor en el grupo TEZ/IVA-IVA que en el grupo placebo. Entre los AA graves relacionados con el tratamiento que ocurrieron en 2 o más sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento destacan la hemoptisis y las exacerbaciones pulmonares. En el estudio de extensión, las reacciones adversas graves notificadas por más de dos pacientes fueron exacerbaciones pulmonares e incremento de creatina fosfoquinasa (CPK). Los AA que condujeron a la discontinuación de la medicación de estudio en los estudios de fase 3 fueron dolor abdominal, incremento de ALT, incremento de CPK, fatiga, cefalea y dolor orofaríngeo. De estos acontecimientos, el único con una incidencia mayor en el grupo TEZ/IVA fue el dolor abdominal (0,4%; 2 pacientes) y ninguno en placebo. Entre los que dieron lugar a la interrupción del tratamiento en al menos 2 pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento se encuentran el síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), incremento de ALT, exacerbación pulmonar, hemoptisis, dolor abdominal, náuseas, e incremento de AST. De estos, sólo el SOID se observó en más pacientes en el grupo TEZ/IVA (0,6%, 3 pacientes) que en el grupo placebo (0 pacientes). Ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento con TEZ/IVA.

Entre los AA de especial interés que se investigaron se encuentran la alteración de las pruebas de función hepática y los acontecimientos de tipo respiratorio. El análisis de AA de tipo respiratorio y la realización de espirometrías seriadas (solo en sujetos menores de 18 años) posteriores a la administración de la dosis de tezacaftor/ivacaftor no pusieron de manifiesto ningún patrón clínicamente relevante y específico de este tipo de eventos.

En los estudios de fase 3, la incidencia de elevación máxima de transaminasas (ALT o AST) $>8 \times$, $>5 \times$, o $>3 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) fue de 0,2%, 1,0%, y 3,4% en el grupo TEZ/IVA y de 0,4%, 1,0%, and 3,4% en el grupo placebo. Un sujeto (0,2%) en el grupo TEZ/IVA experimentó una elevación de ALT o AST $>8 \times$ LSN en comparación con 2 sujetos (0,4%) en el grupo placebo. El incremento de ALT o AST ($>3 \times$ LSN) se asoció a un incremento de bilirrubina total ($>2 \times$ LSN) en un único sujeto del grupo placebo.

En el estudio de extensión (con una duración de exposición a TEZ/IVA dos veces la de los estudios de fase 3), la incidencia de elevación máxima de transaminasas (ALT o AST) $>8 \times$, $>5 \times$, o $>3 \times$ LSN fue de 0,6%, 1,9%, y 4,3%, respectivamente, superior a la observada en los estudios pivotales. Cinco pacientes (0,6%) presentaron una elevación de ALT o AST $>8 \times$ LSN, incluyendo un sujeto con una elevación de AST $>20 \times$ LSN. Estas anomalías mejoraron o se resolvieron en todos los sujetos con la discontinuación del tratamiento excepto en un sujeto que mantenía niveles elevados en el momento del análisis preliminar de los datos del estudio 110. La elevación de transaminasas se produjo en asociación con un incremento de bilirrubina total $>2 \times$ LSN en 3 sujetos, uno de los cuales ya tenía niveles elevados de bilirrubina total en la basal mientras en los otros dos el incremento de transaminasas no fue concurrente con el de bilirrubina. Los 3 pacientes tenían antecedentes de enfermedad hepática relacionada con FQ o de incremento de enzimas hepáticos.

La ficha técnica de Kalydeco® (ivacaftor) indica que se han descrito casos de cataratas/opacidad del cristalino en pacientes pediátricos. En los estudios pivotales de TEZ/IVA (que incluyeron sujetos adultos y adolescentes), 5,1% de sujetos en el estudio 106, 8,3% en el estudio 107 y 11,4% en el estudio 108 ya presentaban cataratas al inicio de los mismos. En el estudio 106, de los sujetos que no presentaban cataratas al iniciar el estudio, 11 pacientes (5,2%) en el grupo placebo y 14 (6,9%) en el grupo TEZ/IVA

presentaron un acontecimiento adverso de cataratas. De éstos, 3 eran adolescentes (1 en el grupo placebo y dos en el grupo TEZ/IVA).

DISCUSIÓN

Symkevi® constituye el segundo medicamento específico autorizado para pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación de clase II *F508del* y el primero para sujetos heterocigotos *F508del* con una segunda mutación de función residual pre-especificada.

Tezacaftor e ivacaftor corrigen parcialmente el defecto de la proteína CFTR anómala y, en este sentido, se especula con su potencial para modificar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento actual de los pacientes con FQ continúa fundamentándose en el manejo sintomático, sobre todo relacionado con la enfermedad pulmonar y la gastrointestinal. En este sentido, continúa existiendo una necesidad médica no cubierta para estos pacientes.

Pacientes homocigotos *F508del*

La autorización de comercialización de Symkevi® se apoyó en un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo, en aproximadamente 500 sujetos que en su mayoría presentaban insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar.

La ausencia de comparación frente a la combinación de lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) se explica porque, en el momento en que el estudio 106 se inició, la combinación de lumacaftor/ivacaftor no estaba autorizada. La duración de tratamiento de 24 semanas sigue las recomendaciones de la guía de fibrosis quística de la EMA (9), aunque se considera corta en relación a un tratamiento a largo plazo. El estudio pivotal se complementa con un estudio de extensión no controlado que tiene como objetivo principal la seguridad y como objetivo secundario la efectividad del tratamiento más allá de las 24 semanas iniciales.

En términos de eficacia, la diferencia en el cambio absoluto medio en el ppFEV1 observada entre el grupo TEZ/IVA respecto a placebo (4 puntos porcentuales) fue estadísticamente significativa y consistente en diferentes subgrupos de la población del ensayo (por ejemplo, adolescentes y pacientes con un ppFEV1 inferior a 40%).

En un estudio retrospectivo (10) el declive estimado anual de la función pulmonar (expresada como ppFEV1) en sujetos homocigotos *F508del* fue $-1,77$ (IC95%: $-1,82$; $-1,72$), disminución que fue más acentuada en el grupo de los adolescentes ($-2,05$ [IC95%: $-2,15$; $-1,94$]). En este contexto, una ganancia de 4 puntos que se mantiene a las 48 semanas de tratamiento se considera clínicamente relevante, particularmente en el caso de los pacientes adolescentes en los que la caída de ppFEV1 es más pronunciada que en la población general de sujetos homocigotos *F508del*.

Los pacientes tratados en el estudio 106 con TEZ/IVA presentaron en la semana 24 una reducción estadísticamente significativa del número de exacerbaciones pulmonares (reducción relativa del riesgo frente a placebo de un 35%). La reducción relativa del riesgo de exacerbaciones pulmonares que requirieron tratamiento antibiótico por vía intravenosa fue de un 47%. Con respecto a otras variables secundarias, en el estudio 106 el efecto de TEZ/IVA sobre el IMC no alcanzó significación estadística, deteniéndose el procedimiento jerárquico del análisis estadístico a este nivel. Aún cuando tanto el cambio intragrupo del IMC de los sujetos tratados con TEZ/IVA como el valor observado a la semana 24 son superiores a los del grupo placebo, la magnitud de dicho cambio es limitada. Por último, el tratamiento con TEZ/IVA se asoció a un incremento de 5 puntos (superior a la diferencia mínima clínicamente relevante) en el dominio respiratorio del CFQ-R, con una diferencia entre tratamientos de 5,1 puntos a favor de TEZ/IVA.

Debido a que el cambio en el dominio respiratorio del CFQ-R fue la última variable en el análisis estadístico jerárquico, el valor de *p* asociado es nominal.

Los datos disponibles del estudio de extensión ponen de manifiesto que los sujetos inicialmente aleatorizados al grupo placebo que empezaron a recibir tratamiento con TEZ/IVA en el estudio de extensión experimentaron cambios similares a los observados en los sujetos aleatorizados al tratamiento activo en el estudio pivotal, incluyendo el cambio temprano observado en ppFEV1 en el estudio pivotal. Por su parte, los sujetos que recibieron TEZ/IVA durante 48 semanas mantuvieron los cambios observados en el estudio pivotal. Una vez iniciado el tratamiento con TEZ/IVA el cambio en ppFEV1 suele ocurrir de forma temprana sin que se observen cambios sustanciales adicionales con el tratamiento. En cuanto a las exacerbaciones pulmonares, datos no publicados procedentes del registro estadounidense (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, CFFPR) muestran que en los años 2012-2014 el porcentaje de pacientes de edad igual o superior a 12 años con exacerbaciones pulmonares que requirieron tratamiento antibiótico intravenoso u hospitalización (definición utilizada en el registro para recoger esta variable) varió entre 47,6% a 49,5%. En el estudio 106, el número de sujetos en tratamiento con TEZ/IVA que experimentaron una exacerbación pulmonar que requirió tratamiento antibiótico intravenoso u hospitalización hasta la semana 24 fue de 32 (12,9%).

Cuando estos resultados se comparan con los obtenidos por la combinación de lumacaftor/ivacaftor en los ensayos pivotaes de la misma, la principal diferencia radica en el efecto sobre la función pulmonar con un cambio de ppFEV1 y de la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R inferiores a los observados con TEZ/IVA. En el análisis conjunto (preespecificado) de los ensayos pivotaes de Orkambi®, el cambio absoluto medio en ppFEV1 fue de 2,55 pp frente a 4,0 pp para TEZ/IVA, mientras que con la combinación de lumacaftor/ivacaftor la magnitud del cambio de IMC fue superior (0,24 frente a 0,06 para TEZ/IVA). Sin embargo, el resultado en términos del IMC no se considera completamente concluyente debido al resultado discrepante entre los dos ensayos pivotaes de Orkambi®. Así pues, desde un punto de vista de eficacia, TEZ/IVA presenta datos ligeramente superiores a lumacaftor/ivacaftor, aun cuando debe tenerse en cuenta que no se ha llevado a cabo una comparación directa entre ambos tratamientos.

Pacientes heterocigotos *F508del*/mutación de función residual

Los pacientes con mutaciones de función residual presentan, en general, una enfermedad de progresión más lenta, así como niveles de cloro en sudor inferiores (por debajo de 80 mmol/l) a los comúnmente observados en sujetos homocigotos *F508del*. Este hecho queda reflejado por las diferencias en edad del estudio 108 en el que la media (DE) de edad fue de 34,8 (14,2) años frente a la del estudio 106, con una media (DE) de 26,3 (10,4) años, así como por la media de cloro en sudor (69,9 mmol/l en el estudio 108 frente a 100,9 mmol/l en el estudio 106).

La autorización de comercialización de Symkevi® para sujetos adolescentes y adultos se apoyó en un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, cruzado y de 8 semanas de duración por período de tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a 6 secuencias de tratamiento que incluían no solo placebo y tezacaftor/ivacaftor, sino también ivacaftor en monoterapia. La comparación con ivacaftor se considera necesaria debido a que la definición de mutación de función residual utilizada incluye un criterio de respuesta *in vitro* a ivacaftor. En el estudio 109, la combinación de tezacaftor e ivacaftor se comparó frente a ivacaftor en 156 sujetos de 12 años de edad y mayores, heterocigotos *F508del* con una segunda mutación con un defecto de apertura que respondía a ivacaftor. La diferencia entre tratamientos en el cambio

absoluto de ppFEV1 no alcanzó significación estadística, motivo por el que TEZ/IVA no está indicado para sujetos heterocigotos *F508del*/mutaciones con defectos de apertura del canal (incluyendo *R117H*).

La duración de 8 semanas del estudio 108 se considera corta y por este motivo el número de exacerbaciones pulmonares o cambios en el IMC no se incluyeron como variables secundarias relevantes. El estudio pivotal se complementa con un estudio de extensión no controlado (estudio 110) que tiene como objetivo principal la seguridad y como objetivo secundario la efectividad del tratamiento más allá de las 8 semanas iniciales.

Desde el punto de vista de eficacia, la diferencia de tratamientos entre TEZ/IVA y placebo (6,8 pp) alcanzó significación estadística y es clínicamente relevante. Otro tanto ocurre con el cambio en la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R (con una diferencia entre tratamientos de 11,1 puntos). Sin embargo, la diferencia entre TEZ/IVA e IVA fue de 2,1 pp en el cambio absoluto de ppFEV1 y de 1,4 puntos en el cambio del dominio respiratorio del CFQ-R, favorable a TEZ/IVA en ambos casos pero de magnitud modesta.

En un estudio retrospectivo (10) el declive estimado anual de la función pulmonar (expresada como ppFEV1) fue -1,01 (IC95%: -1,23; -0,78), disminución que fue más acentuada en el grupo de los adolescentes (-1,67 [IC95%: -2,17; -1,17]). En consecuencia una ganancia de 7 pp en ppFEV1 que se mantiene a las 24 semanas de tratamiento se considera clínicamente relevante, particularmente en el caso de los pacientes adolescentes en los que la caída de ppFEV1 es más pronunciada que en la población general de sujetos heterocigotos *F508del*/mutación de función residual.

Aunque la magnitud del efecto de TEZ/IVA respecto a IVA es reducida, cuestionando la necesidad de tezacaftor, se considera relevante, en relación con una reducción anualizada de ppFEV1 de -1,01 puntos porcentuales (10). Desde un punto de vista fisiopatológico al menos, la necesidad de añadir tezacaftor parece tener mayor fundamento en el caso de las mutaciones con cambio de sentido que producen una proteína con un defecto de plegamiento. En este sentido, la diferencia media entre TEZ/IVA e IVA en el cambio absoluto de ppFEV1 y de cloro en sudor en el grupo de sujetos con mutaciones con cambio de sentido fue (2,3 pp y -8,5 mmol/l), mientras que en el grupo de sujetos con mutaciones de splicing estos valores fueron 1,9 pp y -3,0 mmol/l, favorables en ambos casos a TEZ/IVA. Persiste pues la duda sobre si ivacaftor en monoterapia podría resultar tan eficaz como la combinación de tezacaftor/ivacaftor en pacientes heterocigotos *F508del*/mutación de función residual preespecificada. Para alguna de las mutaciones de función residual consideradas existen datos clínicos limitados y datos *ex vivo* procedentes de organoides rectales de pacientes que sugieren que ivacaftor en monoterapia podría no ser eficaz (11, 12).

Los datos disponibles del estudio de extensión sugieren el mantenimiento del efecto observado con TEZ/IVA en el estudio pivotal. Los sujetos del grupo TEZ/IVA mantuvieron el cambio observado en el estudio pivotal mientras que los sujetos del grupo PCBO-TEZ/IVA experimentaron un cambio medio inferior al observado en el estudio pivotal por el grupo TEZ/IVA (4,9 vs. 6,8 pp). En los pacientes adolescentes el cambio medio en el grupo PCBO-TEZ/IVA fue mayor (7,2 pp). Este cambio se observó de forma temprana (día 15 tras el inicio del tratamiento con TEZ/IVA). El efecto sobre otras variables secundarias de eficacia como el cambio en el dominio respiratorio del CFQ-R y el IMC apoya los cambios observados en la función pulmonar.

La tasa estimada anualizada de exacerbaciones pulmonares se mantuvo por debajo de la del grupo placebo en el estudio 108 pero, en general, se considera que el tiempo de seguimiento es corto para hacer una estimación certera de la misma. Datos no publicados del registro estadounidense (Cystic Fibrosis Foundation Patient

Registry, CFFPR) muestran que en el período 2012-2014 el porcentaje de pacientes de edad igual o superior a 12 años con exacerbaciones pulmonares que requirieron tratamiento antibiótico intravenoso u hospitalización (definición utilizada en el registro para recoger esta variable) varió entre 27,0% a 31,6%. El número de pacientes con este tipo de eventos en el estudio de extensión (tras 16 o 24 semanas de tratamiento con TEZ/IVA) fue 13% (30 sujetos), por debajo del porcentaje esperado según los datos del registro.

Las incertidumbres sobre el tratamiento con TEZ/IVA para ambas poblaciones de pacientes se relacionan fundamentalmente con el mantenimiento de la respuesta a largo plazo. Los resultados finales del estudio 110 pueden contribuir, aunque sea de manera parcial, a clarificar este aspecto aunque el impacto del tratamiento con TEZ/IVA sobre la morbilidad requiere una evaluación más prolongada de la que se investigará en el estudio de extensión. Está en marcha un estudio posautorización de seguridad de 5 años de duración, incluido en el Plan de Gestión de Riesgos de Symkevi® que finalizará en el año 2023.

Desde el punto de vista de seguridad, el tratamiento con TEZ/IVA es generalmente bien tolerado y la mayor parte de las reacciones adversas reportadas corresponden a las ya descritas para ivacaftor en monoterapia incluyendo la elevación de transaminasas y la aparición de opacidades del cristalino y cataratas. En este sentido, aunque no se dispone de comparaciones directas, los resultados observados sugieren que el tratamiento con TEZ/IVA se tolera mejor que el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor. En particular, con tezacaftor/ivacaftor no se observaron efectos respiratorios ni caídas bruscas del FEV1, ni tampoco incrementos de la presión arterial. Además el riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes es considerablemente menor con TEZ/IVA que con lumacaftor/ivacaftor.

Las recomendaciones de monitorización de seguridad del tratamiento con tezacaftor/ivacaftor incluyen la evaluación de las pruebas de función hepática (basal y cada 3 meses durante el primer año del mismo o más frecuentemente si existe historia previa de daño hepático), así como exámenes oftalmológicos en pacientes menores de 18 años antes del inicio del tratamiento y durante el mismo para vigilar la aparición de opacidades del cristalino/cataratas.

Symkevi® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal graves. No se dispone de datos en estos pacientes ni tampoco en pacientes trasplantados en los que existe un riesgo de interacciones clínicamente relevantes con fármacos inmunosupresores.

CONCLUSIÓN

Symkevi® constituye el segundo medicamento específico autorizado para pacientes adolescentes y adultos con fibrosis quística homocigotos para la mutación de clase II *F508del* y el primero para sujetos heterocigotos *F508del* con una segunda mutación de función residual preespecificada.

En ambos casos, TEZ/IVA se debe añadir a la terapia estándar que reciben los pacientes.

Pacientes homocigotos *F508del*

TEZ/IVA se asoció a un cambio absoluto de ppFEV1 de 4 pp hasta la semana 24 y redujo la tasa estimada anualizada de exacerbaciones pulmonares en un 35% con respecto a placebo. Ambos efectos alcanzaron significación estadística y se consideran clínicamente relevantes. Estos cambios se mantuvieron tras 24 semanas adicionales de tratamiento en el estudio 110.

Pacientes heterocigotos *F508del*/mutación de función residual

TEZ/IVA se asoció a un cambio de ppFEV1 de 6,8 pp en promedio entre la semana 4 y 8 y de la puntuación en el dominio

respiratorio del CFQ-R de 11 puntos con respecto a placebo. Ambos efectos alcanzaron significación estadística y se consideran clínicamente relevantes. En la comparación con ivacaftor (no incluida formalmente en el plan de análisis estadístico), TEZ/IVA se asoció con un incremento de ppFEV1 de 2,1 pp sin que se pueda descartar que algunos de estos pacientes puedan responder a ivacaftor en monoterapia. Sin embargo, ninguna de las mutaciones de función residual incluidas en la ficha técnica de Symkevi® están autorizadas para Kalydeco® en la Unión Europea.

En general, el tratamiento con TEZ/IVA es bien tolerado y la mayor parte de reacciones adversas reportadas corresponden a las ya descritas para ivacaftor en monoterapia. La monitorización de seguridad debe incluir el seguimiento analítico de la función hepática y el seguimiento oftalmológico periódico en los pacientes menores de 18 años. Existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes que debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento con tezacaftor/ivacaftor y durante el mismo, sobre todo en caso de cambios en el tratamiento.

Por tanto, cabe considerar el tratamiento con Symkevi® en pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores homocigotos para la mutación *F508del*. Aunque no se dispone de una comparación directa, el tratamiento con TEZ/IVA consiguió mejores resultados respecto a placebo en el cambio absoluto de ppFEV1 (4 pp) que el observado con lumacaftor/ivacaftor (2,6 pp). Además el tratamiento con TEZ/IVA se asoció a una reducción en el número de exacerbaciones pulmonares frente a placebo, que fue estadísticamente significativa, mientras que la reducción del número de exacerbaciones observada con lumacaftor/ivacaftor en los ensayos pivotaes no se consideró concluyente en el procedimiento jerárquico del análisis. Por otra parte, el tratamiento con tezacaftor/ivacaftor es mejor tolerado y su potencial para causar interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes es mucho menor (destacando, por ejemplo, la ausencia de interacción relevante con anticonceptivos hormonales).

Los pacientes heterocigotos *F508del*/mutación de función residual presentan, en general, una enfermedad de progresión más lenta comparada con la observada en sujetos homocigotos *F508del*. Sin embargo, existen pacientes cuya enfermedad reviste características de gravedad y que se podrían beneficiar del tratamiento y, de forma particular, los pacientes adolescentes en los que, en general, se espera que el declive de la función pulmonar sea más acentuado durante esta etapa de la vida.

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras la decisión de financiación y precio, no se considera necesario modificar el posicionamiento. El tratamiento con Symkevi (tezacaftor/ivacaftor) en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años de edad o mayores homocigotos para la mutación *F508del* o heterocigotos para la mutación *F508del* con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T, 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 (ECFS) Patient Registry (ECFSPR) Annual Report 2016. Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf (6 de febrero de 2019)
 - Registro Español de Fibrosis Quística: Informe anual 2016. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2018/09/Report2016SpainFinal.pdf> (7 de junio de 2019)
 - Ficha Técnica autorizada de Symkevi®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_es.pdf (6 de febrero de 2019)
 - Kym PR, Wang X, Pizzonero M, Van der Plas SE. Recent Progress in the Discovery and Development of Small-Molecule Modulators of CFTR. *Prog Med Chem.* 2018;57(1):235-276.
 - Informe público de evaluación (EPAR) de Symkevi®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_es.pdf (6 de febrero de 2019).
 - Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS, Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del, *N Engl J Med*, 2017;377(21):2013-2023.
 - Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377(21):2024-2035.
 - Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis (EMA/CHMP/EWP/9147/2008-corr*). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf (6 de febrero de 2019)
 - Sawicki GS, Konstan M, McKone E, Moss RB, Johnson C, Lubarsky B, Suthoff E, Millar S, Pasta DJ, Mayer-Hamblett N, Goss C, Morgan W. Rate of Lung Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation; *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:A4847; 2017 American Thoracic Society.
 - McGarry ME, Illek B, Ly NP, Zlock L, Olshansky S, Moreno C, Finkbeiner WE, Nielson DW. In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):472-479.
 - Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, Vonk A, de Jonge HR, Janssens HM, Bronsveld I, van de Graaf EA, Nieuwenhuis EE, Houwen RH, Vleggaar FP, Escher JC, de Rijke YB, Majoor CJ, Heijerman HG, de Winter-de Groot KM, Clevers H, van der Ent CK, Beekman JM. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016;8(344):344ra84.



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.