

Scheda di valutazione del farmaco



Ivacaftor

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 259

*Aggiornamento Giugno 2017
Recepito con determina n. 12591 del 01/08/2017*

Prima stesura: Luglio 2015

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Ivacaftor

Indicazioni registrate	<p>Compresse: trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni e di peso pari o superiore a 25 kg che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. E' indicato, inoltre, per il trattamento di pazienti affetti da FC, di età ≥ 18 anni, che hanno una mutazione R117H nel gene CFTR.</p> <p>Granulato: trattamento di bambini affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari o superiore a 2 anni e di peso inferiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.</p>	
Posologia	<p><i>Adulti, adolescenti e bambini ≥ 6 anni di età e di peso ≥ 25 kg (compresse):</i> 150 mg BID</p> <p><i>Bambini ≥ 2 anni di età e adolescenti di peso ≤ 25 kg (granulato):</i> <i>Peso < 14 kg:</i> 1 bs di granulato da 50 mg BID <i>Peso da ≥ 14 kg a < 25 kg:</i> 1 bs di granulato da 75 mg BID</p> <p>Il farmaco deve essere assunto con alimenti contenenti grassi.</p> <p>Sono previsti aggiustamenti della posologia in caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - compromissione della funzionalità epatica (Child B e C) - assunzione concomitante con inibitori moderati o forti del CYP3A 	
ATC	R07AX02	
Classe rimborsabilità e regime fornitura	A RRL [prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: centri di cura Fibrosi Cistica ed erogazione tramite i centri stessi o le farmacie convenzionate (distribuzione diretta e per conto)], PHT, Registro AIFA web-based. Innovatività importante.	
Procedura registrazione	Centralizzata	
Confezioni disponibili e prezzo	56 compresse da 150 mg 56 bustine di granulato da 50 mg o 75 mg	19.800 € (ExF + IVA)

Decisione della Commissione

Ivacaftor è inserito in PTR per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in:

- pazienti di età ≥ 6 anni e di peso ≥ 25 kg oppure bambini di età ≥ 2 anni e peso < 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R;
- pazienti adulti che hanno una mutazione R117H nel gene CFTR.

La prescrizione da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalla RER deve avvenire attraverso il Registro web based AIFA. La erogazione è limitata alla Distribuzione Diretta.

E' previsto un monitoraggio annuale dell'uso di ivacaftor sulla base della casistica afferente ai Centri.

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

La fibrosi cistica (FC) è una malattia rara (la prevalenza nella UE è compresa tra 1/8.000 e 1/10.000 individui), a carattere autosomico recessivo. L'insorgenza dei segni e sintomi avviene di solito nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio); la malattia ha

un andamento cronico ed in genere progressivo. [Orphanet]

Dal punto di vista genetico, la FC è caratterizzata da mutazioni nel gene CFTR (braccio lungo del cromosoma 7), che codifica per una proteina canale cAMP-dipendente che regola lo scambio di elettroliti attraverso la membrana

cellulare.

Sono state descritte più di 1.500 mutazioni, ma nel 70% dei casi circa la mutazione riguarda l'allele delta F508 (F508del) mentre il 20% correla con altre 30 mutazioni.

Le mutazioni possono comportare deficit quantitativo o qualitativo della proteina canale codificata dal gene CFTR a livello di membrana. Lo squilibrio nei livelli di ioni cloro transmembrana e nei livelli di ioni bicarbonato che si verifica come conseguenza comporta una riduzione della solubilità e la aggregazione delle mucine con conseguente aumento della densità delle secrezioni. Gli organi più colpiti sono l'apparato respiratorio, il pancreas e, più raramente, l'intestino o il fegato, anche se possono essere interessati tutti gli organi interni. Nei maschi è presente sterilità.

Mortalità e morbilità dipendono dall'entità delle lesioni bronco-polmonari.

La diagnosi si basa sul test del sudore (concentrazione di cloro superiore a 60 mmol/L) ed è confermata dall'identificazione della mutazione nel gene CFTR.

Il trattamento sintomatico è mirato ad ottenere il controllo dei sintomi/segni della malattia, delle infezioni respiratorie ed alla correzione di problemi digestivi e nutrizionali.

Meccanismo d'azione

Ivacaftor è un modulatore della proteina CFTR. In vitro aumenta il gating del canale CFTR potenziando il trasporto di cloruro. L'esatto meccanismo di potenziamento della attività di gating, che riguarda sia le forme normali che alcune forme mutanti di CFTR, non è stato completamente chiarito. [RCP Kalydeco®]

Il farmaco utilizzato in monoterapia è attivo nei pazienti che presentano le mutazioni di tipo gating G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R e nei pazienti che presentano la mutazione R117H che pur essendo classificata tra le mutazioni di conduttanza, conferisce comunque anche una alterazione del gating del canale CFTR. [EPAR EMA estensione IT]

Prove di efficacia

Premessa

Di seguito vengono descritte le principali prove di efficacia e sicurezza prese in considerazione

dalla CRF nella valutazione delle indicazioni di ivacaftor negoziate, che riguardano l'uso nel trattamento di pazienti con fibrosi cistica che presentano:

- le seguenti mutazioni di gating: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R nel gene CFTR. Per quanto riguarda l'uso di ivacaftor nel trattamento di pazienti a partire dai 2 anni di età, si tratta di una recente estensione di indicazioni rispetto alla prima registrazione del farmaco a pazienti pediatriche che presentano le stesse mutazioni di gating rispetto alla popolazione già autorizzata. Pertanto la CRF ha ritenuto di approvare tale estensione senza procedere alla valutazione formale delle prove disponibili;
- la mutazione R117H.

FC con mutazione di gating G551D

Due RCT di fase III con disegno simile (studi STRIVE ed ENVISION), multicentrici, in doppio cieco, durati 48 settimane hanno valutato l'efficacia di ivacaftor rispetto a placebo in pazienti con FC e presenza al test genetico della mutazione G551D in almeno un allele CFTR e con età, rispettivamente ≥ 12 anni [studio STRIVE (Ramsey BW et al. 2011)] e tra 6 e 11 anni [studio ENVISION (Davies JC et al. 2013)].

Lo studio STRIVE ha arruolato 161 pazienti con una età media di 25,5 anni (il 22% dei pazienti aveva meno di 18 anni); un FEV₁ medio pari al 63,6% dell'atteso e una concentrazione media di cloruri nel sudore di 100,2 mmol/L. Nel 76% dei pazienti è stata isolata *P. aeruginosa* dalle vie respiratorie.

Nello studio ENVISION sono stati arruolati 52 pazienti con una età media di 8,9 anni (il 48% aveva una età compresa tra 6 e 8 anni; il 44% tra 9 e 11 anni); un FEV₁ medio pari all'84,2% dell'atteso e una concentrazione media di cloruri nel sudore di 104,6 mmol/L.

In entrambi gli studi il 52% del campione era rappresentato da pazienti di sesso femminile.

L'**esito primario** era per entrambi gli studi la variazione assoluta del FEV₁ alla 24° settimana rispetto al valore al baseline. Era predefinita l'analisi per i seguenti sottogruppi: età, provenienza geografica, sesso e valore del FEV₁ al baseline (<70% o $\geq 70\%$ dell'atteso).

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati: la variazione del FEV₁ alla 48° settimana, la variazione del punteggio relativo ai sintomi respirato-

ri nel questionario CFQ-R (autovalutazione del paziente; nello studio ENVISION è stata utilizzata la versione pediatrica del questionario), la variazione del peso e dei livelli di cloruri nel sudore a 24 e 48 settimane.

Il tempo alla prima riacutizzazione era un esito secondario solo nello studio STRIVE; nello studio ENVISION le riacutizzazioni sono state monitorate ma non era prevista alcuna analisi formale dei dati perché, sulla base delle caratteristiche dei pazienti arruolati (età, funzione polmonare), era comunque atteso un tasso basso di eventi.

I pazienti che hanno concluso i due studi sono stati arruolati in uno studio in aperto di estensione (PERSIST) durato 96 settimane in cui sono stati tutti trattati con ivacaftor. L'obiettivo primario era di valutare la sicurezza del trattamento sul lungo termine; la valutazione dell'efficacia era l'obiettivo secondario. [McKone EF et al. 2014]

Per maggiori dettagli vedi Tabelle delle evidenze in Allegato.

Risultati

Studi STRIVE ed ENVISION

Variazione media del FEV₁ rispetto al baseline:

In entrambi gli studi ivacaftor si è dimostrato significativamente più efficace del placebo, con un miglioramento assoluto medio del FEV₁ del 10-12% circa a 24 settimane (**esito primario**), che si è mantenuto anche a 48 settimane (**esito secondario**).

Nella analisi per sottogruppi il beneficio in termini di miglioramento del FEV₁ a 48 settimane si è conservato in tutti i gruppi.

Altri esiti secondari

Effetti sul peso:

I pazienti trattati con ivacaftor hanno avuto un incremento del peso a 48 settimane significativamente maggiore rispetto a quello registrato con placebo (in media +2,8 kg, entrambi gli studi).

Nei pazienti più piccoli (6-11 anni) è stata valutata la variazione del BMI z score aggiustato per l'età, che è risultato aumentato nel gruppo randomizzato ad ivacaftor ed è, invece, diminuito nel gruppo che ha ricevuto il placebo. La differenza tra i bracci, di 0,45 a 48 settimane, era statisticamente significativa.

Concentrazione dei cloruri nel sudore:

La concentrazione dei cloruri nel sudore si è ridotta significativamente con ivacaftor (-47,9 mmol/L e -53,5 mmol/L vs placebo, rispettivamente nello studio STRIVE e nello studio ENVISION).

Variazione del punteggio relativo ai sintomi respiratori sul questionario CFQ-R:

Nello studio STRIVE il punteggio medio è aumentato di 5,9 punti nel braccio trattato con ivacaftor e si è ridotto di 2,7 punti con placebo; la differenza tra i due bracci, pari a 8,6 punti era statisticamente significativa.

Nello studio ENVISION la differenza tra ivacaftor e placebo a 48 settimane è stata di circa 5 punti a favore di ivacaftor ma non è risultata statisticamente significativa.

Riacutizzazioni polmonari:

Nello studio STRIVE alla settimana 48 il 67% dei pazienti trattati con ivacaftor ed il 41% dei pazienti nel braccio placebo non avevano avuto riacutizzazioni. La riduzione relativa del rischio era statisticamente significativa [HR 0,46; 95% CI da 0,28 a 0,73].

Sono state riportate 47 riacutizzazioni in 28 pazienti con ivacaftor e 99 riacutizzazioni in 44 pazienti con placebo. Trentuno di queste (23 pazienti) con ivacaftor e 21 (11 pazienti) con placebo hanno comportato il ricovero in ospedale. Il numero di giorni di degenza è risultato significativamente minore nei pazienti che assumevano il farmaco anche se la differenza in termini assoluti rispetto al placebo era piccola (in media 0,3 giorni).

Nello studio ENVISION sono state riportate 4 riacutizzazioni nel braccio ivacaftor e 3 con placebo.

Studio PERSIST (estensione dei precedenti)

Lo studio ha arruolato 144/161 pazienti dello studio STRIVE e 48/52 pazienti dello studio ENVISION. I pazienti già in trattamento con ivacaftor hanno continuato la terapia in corso mentre quelli che avevano assunto placebo negli studi di provenienza hanno ricevuto il trattamento attivo durante l'estensione.

Variazione media del FEV₁ alla settimana 144:

Durante lo studio di estensione la variazione del FEV₁ osservata alla fine degli studi STRIVE ed ENVISION si è mantenuta nel braccio che ha proseguito il trattamento con ivacaftor. Alla 144°

settimana la variazione assoluta era del +9,4% nei pazienti ≥ 12 anni e del +10,3% nei pazienti di età inferiore.

Nei pazienti che hanno iniziato il trattamento durante la fase di estensione la variazione assoluta (dopo 96 settimane di trattamento) è stata pressochè sovrapponibile.

Riacutizzazioni polmonari:

Il 30% circa dei pazienti già in trattamento con ivacaftor in STRIVE non ha avuto riacutizzazioni al termine delle 144 settimane totali di terapia (STRIVE + PERSIST).

Durante le prime 48 settimane di PERSIST la frequenza e la durata delle riacutizzazioni (38 pazienti e 64 eventi; durata media dell'episodio: 19,8 giorni) che si sono verificate nei pazienti già trattati con ivacaftor sono state maggiori rispetto a quanto osservato in STRIVE (25 pazienti e 41 eventi; durata media: 11,6 giorni).

La frequenza annualizzata di riacutizzazioni osservata in PERSIST nei pazienti che in precedenza avevano assunto il placebo ed erano poi stati trattati col farmaco durante l'estensione è risultata simile a quella dei pazienti che hanno proseguito il trattamento attivo.

Nei pazienti che provenivano dallo studio ENVISION, dopo ulteriori 48 settimane di trattamento il numero di bambini con riacutizzazioni è stato di 3 / 26 per un totale di 4 eventi, con una durata media di 3,7 giorni. Nessuno dei bambini che ha iniziato ivacaftor dopo essere entrato nello studio di estensione ha avuto riacutizzazioni nelle prime 24 settimane di trattamento.

FC con altre mutazioni di gating (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R)

Un RCT crossover [KONNECTION, De Boeck K et al 2014], durato complessivamente 20 settimane (8 di trattamento + 4 di washout prima del crossover per ciascun braccio), ha valutato l'efficacia di ivacaftor rispetto al placebo in 39 pazienti con mutazioni di gating diverse dalla G551D (parte I). Lo studio prevedeva una estensione di 16 settimane in cui tutti i pazienti sono stati trattati con ivacaftor (parte II).

L'esito primario era rappresentato dalla varia-

zione del FEV₁ alla settimana 8 di ciascun periodo di trattamento. Nella parte II è stata valutata anche la sua variazione a 24 settimane.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati alla settimana 8: la variazione del BMI; la variazione della concentrazione degli ioni Cl⁻ nel sudore; la variazione del punteggio CFQ-R e la sicurezza.

Risultati

Complessivamente si è avuto un miglioramento del FEV₁ (in media + 7,5%) alla 8° settimana di trattamento attivo, rispetto ad una riduzione (media -3,2%) con placebo. In alcuni pazienti tuttavia il miglioramento non c'è stato o è stato inferiore al 5%, un valore considerato clinicamente percepibile dalle autorità regolatorie che, durante la discussione ai fini regolativi, hanno voluto acquisire la storia clinica di questi pazienti. [EPAR EMA]

Va considerato che il numero di pazienti arruolati nello studio è piccolo e che anche le diverse mutazioni di gating sono numericamente poco rappresentate, data la loro rarità.

Il BMI è aumentato in media di 0,7 Kg/mq ed i livelli di cloruri nel sudore si sono ridotti in media di 52,3 mmol/L con ivacaftor.

FC con mutazione R117H

Un RCT [KONDUCT, Moss RB et al 2015], durato 24 settimane ha valutato l'efficacia di ivacaftor rispetto al placebo in 69 pazienti, di cui 50 adulti e 19 con età < 18 anni (17 con età tra 6 e 11 anni e 2 con età tra 12 e 18 anni), con diagnosi di fibrosi cistica, malattia sinopolmonare cronica e presenza della mutazione R117H su almeno un allele del gene CFTR.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione del FEV₁ alla settimana 24.

Tra gli esiti secondari alla settimana 24 sono stati valutati: la variazione del BMI, del punteggio CFQ-R ed il tempo alla prima riacutizzazione.

Era pianificata una analisi per sottogruppi in base all'età (6–11, 12–17 e ≥ 18 anni), al valore del FEV₁ al baseline (<70%, $\geq 70\%$ e $\leq 90\%$ o >90% dell'atteso) ed al sesso.

(vedi Tabelle in allegato per maggiori dettagli)

Sessantacinque pazienti che hanno completato lo studio KONDUCT, di cui 30 provenienti dal braccio ivacaftor e 35 dal braccio placebo, sono stati arruolati su base volontaria nello studio di estensione KONTINUE, in cui hanno ricevuto ivacaftor per un periodo fino a 104 settimane; attualmente risultano pubblicati i dati a 12 settimane. [Moss RB et al 2015]

Risultati

KONDUCT, 24 settimane:

Variazione del FEV₁ rispetto al baseline (esito primario): lo studio non ha dimostrato la superiorità di ivacaftor rispetto a placebo nella popolazione complessiva dei pazienti con FC e mutazione R117H: la differenza assoluta tra ivacaftor e placebo, infatti, non è risultata statisticamente significativa [differenza: +2,1%, 95% CI da -1,13 a +5,35]; mentre la analisi per sottogruppi ha mostrato una differenza statisticamente significativa e clinicamente rilevante nei pazienti adulti a favore del farmaco [differenza ivacaftor vs placebo: 5,0%, 95% CI da 1,15 a 8,78].

Esiti secondari (a 24 settimane):

Variazione del BMI: la differenza tra ivacaftor e placebo non è risultata statisticamente significativa né nella popolazione complessiva dei trattati né nei sottogruppi di età considerati.

Variazione del punteggio CFQ-R: la differenza nella variazione del punteggio relativo al dominio respiratorio della scala CFQ-R è risultata statisticamente significativa e clinicamente percepibile (≥ 4 punti) sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo dei pazienti adulti: differenza ivacaftor vs placebo, rispettivamente, pari a 8,4 (95% CI da 2,17 a 14,61) e 12,6 punti (95% CI da 5,02 a 20,25).

Tempo alla prima riacutizzazione: la differenza rispetto al placebo è risultata non significativa dal punto di vista statistico (HR 0,93, p=0,86).

Studio di estensione (dati a 12 settimane):

Variazione del FEV₁ rispetto al baseline: in KONTINUE alla 12° settimana l'incremento medio osservato rispetto al baseline è stato del 5,1%, nella popolazione complessiva dei pazienti arruolati e, rispettivamente, del 5,5% e del

4,7% nei pazienti che sono passati ad ivacaftor dopo aver assunto il placebo in KONDUCT e nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con ivacaftor.

Dati complessivi di sicurezza

Negli studi registrativi STRIVE ed ENVISION di maggior numerosità campionaria, oltre il 90% dei pazienti ha segnalato la comparsa di eventi avversi; il 20% ha segnalato un evento avverso grave durante le prime 48 settimane della fase di estensione, una percentuale simile (23%) durante le settimane dalla 48 alla 96.

Solo 2 adulti ed un bambino hanno però interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi (EA).

Gli EA più comunemente segnalati hanno riguardato l'apparato respiratorio: riacutizzazioni polmonari (39,6% dei pazienti nelle prime 48 settimane della estensione, 42% nelle settimane 48-96); tosse (30,7% dei pazienti nelle prime 48 settimane della estensione, 22,4% nelle settimane 48-96), Infezioni delle vie respiratorie superiori (19,3% dei pazienti nelle prime 48 settimane della estensione, 21,9% nelle settimane 48-96).

Anche nello studio KONNECTION le riacutizzazioni polmonari hanno rappresentato l'evento avverso più frequentemente segnalato (23,7% dei pazienti con ivacaftor e 29,7% con placebo), seguite dalla tosse (16% circa dei pazienti con ivacaftor e 19% circa con placebo) durante la fase crossover.

Nello studio KONDUCT e nella relativa estensione (KONTINUE) gli eventi avversi osservati sono risultati per frequenza e tipologia sovrapponibili a quelli descritti nei precedenti studi.

Linee Guida e Technology Assessment

Il CADTH ha valutato ivacaftor nel 2014 per l'uso nei pazienti con FC e mutazioni di gating e nel 2015 per l'uso nei pazienti con FC con mutazione R117H, raccomandandone la rimborsabilità da parte del sistema assistenziale canadese a patto di una riduzione sostanziale del prezzo, senza la quale il farmaco viene considerato non cost-effective. Per quanto riguarda l'uso nei pazienti con mutazione R117H, il

CADTH ha inoltre previsto che rispetto ai criteri clinici di impiego vengano definiti in accordo con gli esperti criteri per la interruzione del trattamento nei pazienti non responder [CADTH 2014, CADTH 2015].

Costo della terapia

Il costo di un anno di terapia con ivacaftor, calcolato sul prezzo ex factory + IVA di 19.800 € a confezione è di circa 257.000 €.

Sintesi delle prove di efficacia

Ivacaftor è un farmaco orale che aumenta il gating del canale del cloro CFTR potenziando il trasporto di cloruro. E' stato inizialmente registrato per il trattamento della FC associata ad alcune tipologie di mutazioni di tipo gating: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R.

Negli studi che ne hanno valutato l'efficacia in pazienti portatori di tali mutazioni si è dimostrato più efficace del placebo nel migliorare il FEV₁ e nel ridurre il rischio relativo di riacutizzazioni a 24 settimane. Ha, inoltre, prodotto un aumento del peso ed una riduzione statisticamente significativa dei cloruri nel sudore. In realtà solo per la FC con mutazione G551D sono disponibili dati su un adeguato numero di pazienti.

Durante il periodo più lungo di follow up (144 settimane), che riguarda solo a mutazione G551D, gli effetti sulla funzione polmonare sembrano essere mantenuti.

Non sono ad oggi disponibili dati a più lungo termine pertanto non è noto se tale effetto si

traduca in un beneficio in termini di sopravvivenza e di riduzione del rischio di riacutizzazioni polmonari sul lungo periodo.

Recentemente ivacaftor è stato autorizzato anche nei pazienti adulti portatori della mutazione R117H nel gene CFTR.

In un RCT in cui il farmaco è stato confrontato con placebo in una popolazione di pazienti con malattia sinopolmonare cronica a partire dai 6 anni di età che presentavano tale mutazione nel gene CFTR, è infatti risultato significativamente più efficace nel migliorare il FEV₁ nel sottogruppo (predeterminato) dei pazienti adulti, ma non nel ridurre il rischio relativo di riacutizzazioni a 24 settimane. Lo studio di estensione per il quale sono attualmente disponibili solo i dati a 12 settimane sembra confermare quanto osservato nell'RCT iniziale; la pubblicazione dei dati finali a 104 settimane chiarirà se tale beneficio si mantiene su un periodo di maggior durata.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

del luglio 2015:

La CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR di ivacaftor, farmaco classificato da AIFA con importante innovatività. La prescrizione deve avvenire mediante il Registro web based AIFA ed è limitata ai Centri hub per la cura della Fibrosi cistica della RER in quanto la diagnosi, la valutazione primaria, la caratterizzazione delle mutazioni genetiche, la impostazione della terapia farmacologica ed il follow up avvengono presso tali Centri. La erogazione è limitata alla sola distribuzione diretta.

In accordo con i clinici che operano presso i Centri hub, la CRF sottolinea che ivacaftor non dovrà essere prescritto ai:

- pazienti pediatrici con età inferiore ai 6 anni, per la mancanza di prove di efficacia e sicurezza in questa popolazione;
- pazienti sottoposti a trapianto di polmone per la non sussistenza di presupposti clinici ad effettuare il trattamento in questa popolazione.

Tenuto conto della difficoltà di definire criteri di prosecuzione del trattamento in mancanza di dati di efficacia e sicurezza sul lungo termine, la CRF ha concordato con i responsabili dei Centri hub una rivalutazione della casistica trattata a 18 mesi dall'inserimento del farmaco in PTR (novembre – dicembre 2016).

A tal fine si è concordato che per ciascun paziente verranno monitorati i seguenti parametri, rispetto al periodo pretrattamento:

- variazione del FEV₁;
- frequenza e numero delle riacutizzazioni polmonari;
- variazione del BMI;
- variazione dei cloruri nel sudore.

del giugno 2017:

La CRF esprime parere favorevole all'inserimento in PTR:

- della estensione di indicazioni di ivacaftor al trattamento di bambini affetti da FC, di età \geq 2anni e peso <25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R;
- della estensione di indicazioni di ivacaftor al trattamento di pz affetti da FC, di età ≥ 18 anni, che hanno una mutazione R117H nel gene CFTR.

La prescrizione da parte dei Centri per la cura della fibrosi cistica individuati dalla RER dovrà avvenire attraverso il Registro web based AIFA. La erogazione è limitata alla Distribuzione Diretta.

Si conferma la decisione di eseguire un monitoraggio annuale dell'uso di ivacaftor, sulla base della casistica afferente ai Centri.

Bibliografia di riferimento

- [CADTH 2014] Ivacaftor. CDEC FINAL RECOMMENDATION. March 22, 2013. https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Kalydeco_March-25-13_e.pdf [accesso: maggio 2015]
- [CADTH 2015] Ivacaftor. CDEC FINAL RECOMMENDATION. Indication: Cystic Fibrosis With R117H Mutation. November 19, 2015 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0430_complete_Kalydeco_R117H_Nov-23-15_e.pdf [accesso: giugno 2017]
- [Davies JC et al. 2013] Davies JC et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1219–25.
- [De Boeck K et al. 2014] De Boeck K et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014; 13:674–80.
- [EPAR EMA] Kalydeco. Assessment report. EMA/523198/2014. Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500172933.pdf [accesso: maggio 2015]
- [EPAR EMA estensione IT] Kalydeco. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0027 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198919.pdf [accesso: giugno 2017]
- [Mc Kone EF et al. 2014] Mc Kone EF et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2:902–10.
- [Moss RB et al 2015] Moss RB et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 524–33.
- [Orphanet] Fibrosi cistica. In: Orphanet. Portale malattie rare e farmaci orfani. <http://www.orpha.net/> [accesso: maggio 2015]
- [RCP Kalydeco®] Kalydeco®. Rissunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: giugno 2017]
- [Ramsey BW et al. 2011] Ramsey BW et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.

Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT degli RCT STRIVE ed ENVISION (FC con mutazione F551del)

	STRIVE (Ramsey et al. 2011) N=161	ENVISION (Davies et al. 2013) N= 52
	RCT multicentrici, in doppio cieco. Randomizzazione = 1:1	
	Criteri di inclusione: età ≥12 aa; diagnosi di FC ; mutazione G551D in almeno un allele CFTR; FEV1 tra 40 e 90%	Criteri di inclusione: età 6-11 aa; diagnosi di FC ; mutazione G551D in almeno un allele CFTR; FEV1 tra 40 e 105%; peso ≥15 kg
P	Caratteristiche della popolazione al baseline: età (media): 25,5 aa. (22% < 18 aa.); Sesso: F 52% M 48% FEV1 (medio): 63,6% [31,6%-98,2%] peso (medio): 61,5 kg Cloruri nel sudore (conc. media): 100,2 mmol/L [58,0-128,0] % pz positivi per <i>P. aeruginosa</i> : 76%	Caratteristiche della popolazione al baseline: Età (media): 8,9 aa. (48% 6-8 aa.; 44% 9-11 aa.); Sesso: F 52% M 48% FEV1 (medio): 84,2% [44%-133,8%] Peso (medio): 30,9 kg Cloruri nel sudore (conc. media): 104,6 mmol/L [54,0-128,0]
I	Ivacaftor 150 mg BID [+ terapia sintomatica in corso] N=83	Ivacaftor 150 mg BID [+ terapia sintomatica in corso] N=26
C	Placebo + terapia sintomatica in corso N=78	Placebo + terapia sintomatica in corso N=78
O	1° : Δ FEV ₁ alla 24° settimana vs baseline 2ri : Δ FEV ₁ alla 48° settimana vs baseline; tempo alla prima riacutizzazione, sintomi riferiti dal paziente (CFQ-R), Δ peso, Δ cloruri nel sudore nelle 24 e 48 sett.	1° : ΔFEV1 alla 24° settimana vs baseline 2ri : ΔFEV1 alla 48° settimana vs baseline; sintomi riferiti dal paziente (CFQ-R), Δ peso, Δ cloruri nel sudore nelle 24. Riacutizzazioni: monitorate ma nessuna analisi formale perché atteso un tasso basso di eventi.
T	48 settimane	48 settimane
	Dominio respiratorio della Scala CFQ (CFQ-R): scala a 100 punti; un punteggio più elevato corrisponde ad un minor effetto dei sintomi sulla qualità di vita del pz. Quattro punti è considerata la minima differenza clinicamente rilevante.	

Tabella 2. Principali risultati degli studi STRIVE ed ENVISION

	Ramsey et al, 2011 (N=161)		Davies et al, 2012 (N=52)	
	<i>Ivacaftor</i> N = 83	<i>Placebo</i> N = 78	<i>Ivacaftor</i> N = 26	<i>Placebo</i> N = 26
Esito 1° (ITT) a 24				
Δ FEV1 vs baseline	+10,4% (+0,367 L)	-0,18% (+0,006 L)	+12,6%	+0,1%
Δ I vs P [95% CI]	10,58% [8,57 a 12,59]		12,5% [6,6 a 18,3]	
Esiti 2° a 48 sett.				
Δ FEV1 vs baseline	---	---	+10,7%	+0,7%
Δ I vs P [95% CI]	10,50% [8,50 a 12,50]		10,0 [4,5 a 15,5]	
% pz liberi da riacutizz.	67%	41%	---	---
HR [95% CI]	0,46 [0,28 a 0,73]			
N. riacutizzazioni	47 (28 pz)	99 (44 pz)	4	3
N. riacutizzazioni con ospedalizzazione	21 (11 pz)	31 (23 pz)	---	---
n. medio normalizz. a 48 sett. di gg. di de-	3,9±13,6	4,2±8,7	---	---
CFQ-R	+5,9 punti	-2,7 punti	---	---
Δ [95% CI]	+8,6 punti [5,3 a 11,9]		5,1 [-1,6 a +11,8]	
Δ peso (kg)	+3,1	+0,4	+3,7	+1,8
Δ [95% CI]	+2,7 [1,3 a 4,1]		+2,8 [1,3 a 4,2]	
Δ cloruri (mmol/L)	-48,7	-0,8	-55,5	-1,2
Δ [95% CI]	-47,9 [-51,5 a -44,7]		-53,5 [-60,9 a -46,0]	

In neretto i risultati statisticamente significativi

Tabella 3. Tabella PICOT dell'RCT KONDUCT (FC con mutazione R117H)

KONDUCT (Moss RB et al. 2015) N=69	
	RCT di fase III, multicentrico, in doppio cieco. Randomizzazione= 1:1; stratificazione per età (6-11 aa., 12-17 aa., ≥ 18 aa.), sesso e %FEV ₁ rispetto all'atteso al baseline (<70%, ≥70% e ≤90%, >90%).
	Criteri di inclusione: età ≥6 aa; diagnosi di FC e malattia sinopolmonare cronica; FEV ₁ pz 6-11 aa.: 40-105% dell'atteso; FEV ₁ pz ≥12 aa.: 40-90% dell'atteso; presenza della mutazione R117H su almeno un allele del gene CFTR.
P	Caratteristiche della popolazione al baseline: età (media): 32,7 aa. (17 pz 6-11 aa.; 2 pz 12-17 aa.; 50 pz ≥ 18 aa.); F 57% FEV ₁ (medio) 70,2% (<70%: 43% dei pz; ≥70% e ≤90%: 40% pz; >90%: 17% pz) BMI (medio) 23,1 kg/mq Cloruri nel sudore (media) 73,4 mmol/L CFQ-R score (medio) 66,4 R117H status: 5T 77% dei pz; 7T 20% dei pz Fenotipo R117H/F508del 71% dei pz
I	Ivacaftor 150 mg BID [+ terapia sintomatica in corso] n = 34
C	Placebo + terapia sintomatica in corso n = 35
O	1° : Δ FEV ₁ alla 24° settimana vs baseline 2ri : sintomi riferiti dal paziente (dominio respiratorio della scala CFQ-R), Δ BMI a 24 sett, Δ cloruri nel sudore a 24 settimane. Valutati, inoltre, il tempo alla prima riacutizzazione e la safety. Endpoint 3°: frequenza riacutizzazioni.
T	24 settimane + 3-4 settimane di wash out. I pazienti che completano lo studio sono arruolati nello studio di estensione KONTINUE (su base volontaria) in cui ricevono ivacaftor in aperto per ulteriori 104 settimane (dati non pubblicati). Nel report sono disponibili i dati relativi alla visita della 12° settimana dello studio di estensione.
	Dominio respiratorio della Scala CFQ (CFQ-R): scala a 100 punti; un punteggio più elevato corrisponde ad un minor effetto dei sintomi sulla qualità di vita del paziente. Quattro punti è considerata la minima differenza clinicamente rilevante.

