



INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Fibrosis Quística

Tecnología Sanitaria Evaluada: Ivacaftor

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Fibrosis Quística. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	4
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	4
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	4
4. RESUMEN EJECUTIVO	5
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	6
Diagnóstico e identificación de subgrupos	6
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	8
Terapia farmacológica.....	8
Fisioterapia y rehabilitación pulmonar	8
Cirugía	8
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	9
Ivacaftor	9
Lumacaftor/ Ivacaftor	9
Aztreonam.....	10
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	11
Pertinencia de la indicación	11
Seguridad	11
Umbral	11
Disponibilidad del Fondo	11
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	12
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	12
11. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	12
12. CONCLUSIONES	12
REFERENCIAS	13

FIBROSIS QUÍSTICA

1. SOLICITUD

Cayston / Orkambi para Fibrosis Quística / Ivacaftor

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Fibrosis Quística

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Ivacaftor; combinación Lumacaftor/Ivacaftor, Aztreonam nebulizado



4. RESUMEN EJECUTIVO

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente entre las poblaciones caucásicas, con una frecuencia de 1 en 2000 a 3000 nacidos vivos. Esta patología es producida por la mutación del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), existiendo en la actualidad más de 1.400 mutaciones que pueden determinarla. El defecto de la proteína provoca un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios, generándose un gran espesamiento de las secreciones, que daña los epitelios secretores, siendo los principales órganos afectados el pulmón, páncreas, hígado, la piel, el aparato reproductor masculino y otros. Los síntomas y signos habituales de presentación incluyen infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática y niveles elevados de cloruro de sudor. Sin embargo, muchos pacientes presentan síntomas leves o atípicos y los clínicos deben permanecer alertas.

No se realiza evaluación de los fármacos descritos, en conformidad con los artículos 6º y 9º del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 de 2017 del Ministerio de Salud.

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente entre las poblaciones caucásicas, con una frecuencia de 1 en 2.000 a 3.000 nacidos vivos. Los síntomas y signos habituales de presentación incluyen infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática y niveles elevados de cloruro de sudor. Sin embargo, muchos pacientes presentan síntomas leves o atípicos, y los clínicos deben permanecer alertas ante la posibilidad de FQ, aunque sólo estén presentes algunas de las características habituales (1).

Esta patología es producida por la mutación del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, existiendo en la actualidad más de 1.400 mutaciones que pueden determinarla, siendo la más común la llamada DF508. El defecto de la proteína provoca un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios, generándose un gran espesamiento de las secreciones, que determina daños en los epitelios secretores, siendo los principales órganos afectados el pulmón, páncreas, hígado, la piel, el aparato reproductor masculino y otros (2).

En Chile, actualmente es una patología cubierta por las Garantías Explícitas en Salud (GES), lo que permite evidenciar que bajo este régimen existe una demanda expresada de 561 personas con esta situación de salud pertenecientes al Fondo Nacional de Salud (Fonasa) y a las Instituciones de Salud Previsional (Isapre) (3), lo que permite estimar un total de 573 personas con FQ en el país.

Diagnóstico e identificación de subgrupos

a. Método diagnóstico (4,5):

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos compatibles con confirmación bioquímica o genética. La prueba del cloruro de sudor es el pilar de la confirmación de laboratorio, aunque las pruebas para mutaciones específicas, diferencia de potencial nasal, tripsinógeno inmunorreactivo, grasa fecal de heces o secreción de enzimas pancreáticas también pueden ser útiles en algunos casos.

En relación a los criterios diagnósticos, los siguientes criterios se deben cumplir para diagnosticar la FQ:

- Síntomas clínicos consistentes con FQ en al menos un sistema de órganos, y

- Evidencia de disfunción del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (cualquiera de los siguientes):
 - Cloruro de sudor elevado ≥ 60 mmol / L (en dos ocasiones).
 - Presencia de dos mutaciones causantes de enfermedad en CFTR, una de cada alelo parental.
 - Diferencia anormal del potencial nasal.

El criterio de síntomas clínicos no es necesario para los recién nacidos identificados a través de un programa de cribado o para los hermanos de pacientes con FQ diagnosticados por genotipo compartido.

b. Identificación de subgrupos:

Subgrupo 1.

Pacientes con FQ con infecciones pulmonares crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa* de 18 años o más (6).

Subgrupo 2.

Pacientes con FQ de 6 años de edad o más, con un peso de 25 kg o superior y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R (7).

Subgrupo 3.

Pacientes con FQ de 18 años de edad o más con una mutación R117H en el gen CFTR (7).

Subgrupo 4.

Pacientes con FQ de 12 años de edad y más homocigotos para la mutación *508del* en el gen *CFTR* (8).

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

No existe una cura para la fibrosis quística, pero existen muchos tratamientos que pueden aliviar los síntomas y reducir las complicaciones.

Terapia farmacológica

- Antibióticos para tratar y prevenir las infecciones pulmonares.
- Medicamentos antiinflamatorios para reducir la hinchazón de las vías respiratorias de los pulmones.
- Medicamentos que aflojen la mucosidad para ayudar a expulsarla con la tos, lo cual puede mejorar la función pulmonar.
- Medicamentos inhalados llamados broncodilatadores que pueden ayudar a mantener abiertas las vías respiratorias mediante la relajación de los músculos que rodean los bronquios.
- Enzimas pancreáticas por vía oral para ayudar a que el tubo digestivo absorba nutrientes.
- Para las personas con fibrosis quística que tienen determinadas mutaciones genéticas, los médicos podrían recomendar un nuevo medicamento llamado ivacaftor.

Fisioterapia y rehabilitación pulmonar

La fisioterapia y la rehabilitación pulmonar ayudan a ablandar la mucosidad espesa de los pulmones facilitando su expulsión mediante la tos y a mejorar la función pulmonar.

Cirugía

Por último, se recomienda en algunos casos tratamiento quirúrgico que pueden variar desde la extracción de pólipos nasales, cirugía intestinal para eliminar la obstrucción hasta el trasplante de pulmón en casos graves.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Ivacaftor

Registro e Indicación

Ivacaftor NO cuenta con registro en ISP. Tiene indicación para la condición evaluada en otras agencias reguladoras.

Presentaciones

Comprimidos 150mg.

Laboratorio

Vertex Pharmaceuticals.

Posología

La dosis recomendada de ivacaftor comprimidos es de 150 mg por vía oral, cada 12 horas (dosis diaria total de 300 mg) con alimentos que contengan grasas (Adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más).

Lumacaftor/ Ivacaftor

Registro e Indicación

La combinación Lumacaftor/ Ivacaftor NO cuenta con registro en ISP. Tiene indicación para la condición evaluada en otras agencias reguladoras.

Presentaciones

Comprimidos 200mg/125mg y 100/125mg.

Laboratorio

Vertex Pharmaceuticals.

Posología

La dosis recomendada de lumacaftor/ivacaftor comprimidos es de comprimidos de 200mg/125mg por vía oral, cada 12 horas con alimentos que contengan grasas (Adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más).

Aztreonam

Registro e Indicación

El fármaco Aztreonam nebulizado NO cuenta con registro en ISP. Tiene indicación para la condición evaluada en otras agencias reguladoras. Existe registro para aztreonam inyectable.

Presentaciones

Ampollas para nebulización 75mg.

Laboratorio

Gilead.

Posología

Nebulizaciones de 2 a 3 minutos, 3 veces al día, con una separación mínima de 4 horas.



8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Los medicamentos cumplen el criterio, dado que están indicados para la población objetivo.

Seguridad

Los tratamientos evaluados **no poseen reportes de seguridad** serios que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar, o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia.

Umbral

Los medicamentos solicitados cumplen el criterio.

Disponibilidad del Fondo

Los tratamientos solicitados **cumplen** con este criterio y no superan el 80% del fondo disponible.

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Fibrosis quística	Ivacaftor/Lumacaftor	No	—	Inicio proceso de evaluación.	Artículo 9° de reglamento
Fibrosis quística	Aztreonam nebulizado	No	—	Inicio proceso de evaluación.	Artículo 9° de reglamento
Fibrosis quística	Ivacaftor	No	—	Inicio proceso de evaluación.	Artículo 9° de reglamento

El siguiente informe no continua en evaluación y, por lo tanto, no conforma parte del informe de evaluación entregado a la comisión de recomendación priorizada, debido a que los tratamientos a evaluar no se encuentran registrados en el país ni tampoco han sido presentado a registro en el Instituto de Salud Pública (Informado por la Agencia Nacional de Medicamentos el 30 de octubre de 2017), faltando menos de 1 año para la dictación del próximo decreto. Lo anterior se explicita en el artículo 9 del “Reglamento Que Establece El Proceso Destinado A Determinar Los Diagnósticos Y Tratamientos De Alto Costo Con Sistema De Protección Financiera, Según Lo Establecido En Los Artículos 7° y 8° de la ley N° 20.850”

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

No evaluado.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

No evaluado.

11. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

El presente informe será actualizado en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850; o bien cuando exista registro de los fármacos solicitados.

12. CONCLUSIONES

El siguiente informe no continúa en evaluación y, por lo tanto, no conforma parte del informe de evaluación entregado a la comisión de recomendación priorizada, debido a que los tratamientos a evaluar no se encuentran registrados en el país ni tampoco han sido presentados a registro, faltando menos de 1 año para la dictación del próximo decreto.

REFERENCIAS

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681–9.
2. MINSAL. Fibrosis Quística. Ser Guías clínicas Minsal. 2007;32.
3. MINSAL. Informe Final: Estudio De Verificación Del Costo Esperado Individual Promedio Por Beneficiario Del Conjunto Priorizado De Problemas De Salud Con Garantías Explícitas - 2015. 2016.
4. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest*. 2004;125(1):1S – 39S.
5. Stern R. The Diagnosis of Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336(7):487–91.
6. (EMA) EMA. Assessment report CHMP assessment report on the renewal of the conditional marketing authorisation for Cayston International non-proprietary name : aztreonam. 2011.
7. (EMA) EMA. Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto. Kalydeco. 2013.
8. (EMA) EMA. Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto. Orkambi. 2013.
9. Patel S, Sinha I, Dwan K, Echevarria C, Schechter M, Southern K. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. 2015;(3).
10. Whiting P, Al Maiwenn, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2014;18(18):1–106.
11. Metodológica SA y de CE y. Minuta Técnica En personas con fibrosis quística y al menos una mutación G551D , ¿ se debe utilizar Ivacaftor (VX-770) en adición al tratamiento estándar ? 2015.
12. CADTH. Ivacaftor. 2013.
13. Scottish Medicines Consortium. Ivacaftor. 2013.
14. PBAC. Ivacaftor. 2014.
15. IECS. Respuesta Mesa Ayuda PAMI. Riociguat para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico. 2016.

16. NHS. Clinical Commissioning Policy: Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 2012.
17. PBAC. Ivafactor. Public Summary Document. 2015.
18. Prada M, Mantovani N, Sansone C, Bertozzi C. Managed entry agreements for orphan drugs in Italy active on April 2006. 2016.
19. GENESIS SEFH. Ivacaftor. 2016.
20. Rémuzat C, Mzoughi O, Rodrigues J, Korchagina D, Toumi M. Hta Assessment Comparison Of Orphan Drugs In France And Germany. Value Heal. Elsevier; 2014;17(3):A236–7.

