

# INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA VERSIÓN CORTA (ETS-C)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA VERSIÓN CORTA N° 02-SDETS/CETS-2025

Mayo, 2025

**Ivacaftor para el tratamiento de personas de 6 a 17 años con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadoras de al menos una variante de clase V del gen Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR)**



Informe elaborado según Documento elaborado según Manual de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Versión Corta, aprobado mediante Resolución Ministerial N°112-2022/MINSA

**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



## **AUTORIDADES E INFORMACIÓN INSTITUCIONAL:**

Dr. Diego Venegas Ojeda  
Presidente ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Victorino Jumpa Armas  
Subdirector II  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSa) y la IPRESS solicitante.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia*

disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

## Equipo metodológico

Jorge Enrique Silva Fiestas<sup>1</sup>

## Revisores

Naysha Becerra Chauca<sup>1</sup>

Stefany Salvador Salvador<sup>1</sup>

Sergio Goicochea Lugo<sup>1</sup>

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 Internacional. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:



Instituto Nacional de Salud (Perú). **Ivacaftor para el tratamiento de personas de 6 a 17 años con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadoras de al menos una variante de clase V del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)**. Elaborado por Jorge Enrique Silva Fiestas. Lima: mayo de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Versión corta N° 02-SDETS/CETS-2025.

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE.....	6
RESUMEN EJECUTIVO.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. OBJETIVO.....	14
III. METODOLOGÍA.....	14
IV. RESULTADOS.....	17
V. DISCUSIÓN.....	28
VI. CONCLUSIONES.....	29
VII. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	31
VIII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	31
IX. FINANCIAMIENTO.....	31
X. REFERENCIAS.....	31
XI. ANEXOS.....	33

**MENSAJES CLAVE**

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria versión corta (ETS-C) se realizó en respuesta a un requerimiento del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA) y la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante.
- La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Esto altera el transporte de cloro y agua a través de los epitelios, generando secreciones espesas que afectan principalmente los sistemas respiratorio, digestivo y reproductor. Las mutaciones se agrupan en seis clases según el defecto molecular, siendo las clases I a III las de peor pronóstico.
- La incidencia global varía según el origen étnico, registrándose más de 82 000 casos en Europa y Estados Unidos, mientras que en el Perú se estiman cerca de 600 casos, con una baja frecuencia de diagnóstico atribuida a la detección tardía. Las manifestaciones respiratorias progresan hacia bronquiectasias e infecciones crónicas por patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico requiere criterios clínicos compatibles y confirmación de disfunción del CFTR, y para el tratamiento se ha propuesto el uso de fármacos moduladores del CFTR, los cuales podrían mejorar la función pulmonar, la calidad de vida, y la expectativa de supervivencia.
- El ivacaftor es un modulador del canal CFTR. Su mecanismo de acción consiste en aumentar la probabilidad de apertura del canal iónico para mejorar el transporte de cloro a través del epitelio. En Perú, ivacaftor cuenta con registro sanitario N.º EE11990 otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), vigente hasta el año 2028. Según su ficha técnica, está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes a partir de los 6 años con un peso  $\geq 25$  kg, que presenten una mutación del gen CFTR sensible al efecto de ivacaftor, con una dosis recomendada de 150 mg cada 12 horas por vía oral.
- La pregunta PICO validada fue la siguiente: **P:** Población pediátrica (6 a 17 años) con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadores de al menos una variante de clase V; **I:** Ivacaftor; **C:** Mejor terapia de soporte; **O:** Desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios), y desenlaces importantes (volumen

espiratorio forzado en el primer segundo [ppVEF1], infecciones pulmonares, hospitalizaciones por infecciones pulmonares, y eventos adversos grado 3 o 4).

- Se identificaron 02 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- Los estudios incluidos no reportaron información para los desenlaces de sobrevida global ni eventos adversos serios, por lo que los efectos de ivacaftor en dichos desenlaces es aún desconocido. Se reportó evidencia para el desenlace crítico de calidad de vida (sólo se evaluó la dimensión de síntomas respiratorios de la calidad de vida); y para cuatro desenlaces importantes: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, infecciones pulmonares, hospitalizaciones por infecciones pulmonares y eventos adversos grado 3 o 4.
- Si bien el uso de ivacaftor probablemente mejore los síntomas respiratorios, este efecto fue observado a un tiempo de seguimiento menor (6 semanas) al cual suele ser evaluado en la literatura (24 semanas aproximadamente). Además, la interpretación del beneficio en la calidad de vida es limitado ya que no se dispone de evidencia para otras dimensiones relevantes como la capacidad física y vitalidad. En contraste, el efecto de ivacaftor en los desenlaces restantes es incierto dada la certeza de evidencia muy baja.
- Considerando los potenciales riesgos, que se desconocen los efectos en todas las dimensiones relevantes de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento apropiado, y la incertidumbre de los resultados en el cambio del ppVEF1 y hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares, la evidencia disponible al momento no muestra un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de ivacaftor en personas de seis a diecisiete años que presentes fibrosis quística, afectación pulmonar y sean portadores de al menos una variante de clase V.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria versión corta (ETS-C) se realizó a solicitud del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA) y la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante.

#### a. Cuadro clínico

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que codifica una proteína canal de cloro esencial para el equilibrio de iones y agua en superficies epiteliales. La disfunción de esta proteína genera secreciones espesas que comprometen principalmente los sistemas respiratorio, digestivo y reproductor. Las manifestaciones respiratorias incluyen tos crónica, hiperinsuflación pulmonar, bronquiectasias, exacerbaciones frecuentes e infección pulmonar persistente, con patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

El curso clínico varía según el tipo de mutación, existiendo seis clases funcionales que van desde ausencia completa de la proteína (clase I) hasta deficiencia en la estabilidad de la membrana (clase VI), siendo las clases I a III las asociadas a formas más graves. El diagnóstico se confirma por elevación de cloruros en sudor ( $\geq 60$  mmol/L), presencia de dos mutaciones patogénicas o prueba anormal del potencial nasal transepitelial, en el contexto de signos clínicos, antecedente familiar o tamizaje neonatal positivo.

En Perú, se estima la existencia de alrededor de 600 casos, con una proporción aún sin diagnóstico debido a la limitada detección oportuna. La supervivencia ha mejorado significativamente en las últimas décadas gracias a una atención multidisciplinaria, destacando en los últimos años la introducción de moduladores del CFTR como terapia dirigida según el tipo de mutación, los cuales podrían tener efectos beneficiosos en la función pulmonar y calidad de vida.

#### b. Tecnología sanitaria

El ivacaftor es un modulador del canal CFTR clasificado como potenciador, cuyo mecanismo de acción consiste en aumentar la probabilidad de apertura del canal iónico CFTR, mejorando así el transporte de cloro a través de las células epiteliales. Su efectividad probablemente sea mayor en pacientes con mutaciones de clase III, donde la proteína CFTR está presente en la

membrana, pero presenta alteraciones funcionales en su apertura. Posteriormente, su indicación ha sido extendida a otras mutaciones sensibles, ampliando su aplicación terapéutica.

El ivacaftor fue aprobado en 2012 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para su uso en pacientes con la mutación G551D. En 2017, la FDA amplió su indicación para incluir otras mutaciones raras del gen *CFTR*. En Perú, el medicamento se encuentra registrado bajo el nombre comercial Ivacar®, con autorización vigente por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) hasta el año 2028. Está indicado para pacientes con fibrosis quística de 6 años o más y  $\geq 25$  kg de peso, portadores de al menos una mutación sensible a ivacaftor, conforme a evidencia clínica o estudios *in vitro*. La presentación disponible es en comprimidos de 150 mg, con posología recomendada de una dosis cada 12 horas por vía oral.

No se encontró información pública disponible sobre el precio de ivacaftor en el Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID ni en el Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (OSCE).

## OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ivacaftor para el tratamiento de población pediátrica (6 a 17 años) con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadores de al menos una variante de clase V del gen *CFTR*

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el **Anexo 01** para identificar documentos que coincidieran con la pregunta PICO. Se complementó la búsqueda en repositorios digitales de agencias elaboradoras de guías de práctica clínica (GPC) y de evaluaciones de tecnología sanitarias (ETS). Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA), y revisiones sistemáticas de ECA con o sin metaanálisis.

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y supervisado por un revisor. Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una

fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron dos estudios primarios que respondieron a la pregunta PICO de interés. Ambos fueron ECA (el estudio de Kerem et al. y el estudio KONDUCT) y solo reportaron evidencia para los siguientes desenlaces de interés: calidad de vida, eventos adversos serios, ppVEF1, infecciones pulmonares, y hospitalizaciones por infecciones pulmonares. Es decir, no se conocen los efectos de ivacaftor en la supervivencia global, ni en los eventos adversos de grado 3 y 4.

El cuerpo de evidencia para los desenlaces de interés fue el siguiente: para los efectos en la calidad de vida y ppVEF1 se reportaron los resultados del ECA de Kerem et al. (1); para los efectos en las infecciones pulmonares y hospitalización por exacerbaciones pulmonares se consideró el estudio KONDUCT (2); y para los efectos en el desenlace de eventos adversos serios, se metaanalizaron los resultados de los estudios de Kerem et al. (1) y del estudio KONDUCT (2).

La certeza de la evidencia para el desenlace de calidad de vida fue calificada como moderada; para el resto de los desenlaces evaluados, la certeza fue muy baja. El único desenlace crítico con significancia estadística fue calidad de vida, el cual probablemente mejora en pacientes mayores de seis años con fibrosis quística que recibieron ivacaftor en comparación con placebo. Este desenlace fue evaluado a las 8 semanas, un tiempo que difiere de lo recomendado en la literatura, donde se sugiere una evaluación cada seis meses. Además, el estudio incluyó mayoritariamente a personas mayores de 17 años, lo cual es relevante ya que se ha descrito que el pronóstico de la enfermedad varía con la edad. Cabe señalar que el ECA solo evaluó el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R, sin considerar otros dominios relevantes para la calidad de vida.

En base a lo anterior, si bien ivacaftor podría mejorar los síntomas respiratorios, este efecto fue observado a un tiempo de seguimiento menor al cual suele ser evaluado en la literatura. Además, la interpretación del beneficio en la calidad de vida es limitado ya que no se dispone de evidencia para otras dimensiones relevantes como la capacidad física y vitalidad. En contraste, la incertidumbre sobre el perfil de seguridad del medicamento podría implicar riesgos potenciales para la integridad de la población de la PICO. Por ello, considerando los potenciales riesgos, que se desconocen los efectos en todas las dimensiones relevantes de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento apropiado, y la incertidumbre de los resultados en el cambio del ppVEF1 y hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares, la evidencia disponible al momento no muestra un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de



ivacaftor en personas de seis a diecisiete años que presentes fibrosis quística, afectación pulmonar y sean portadores de al menos una variante de clase V.

## **CONCLUSIONES**

La evidencia disponible al momento no muestra un balance riesgo-beneficio a favor del uso de ivacaftor en comparación a la mejor terapia de soporte para personas de seis a diecisiete años que presente fibrosis quística, afectación pulmonar y sean portadores de al menos una variante de clase V en el gen CFTR.

## **PALABRAS CLAVES:**

Fibrosis quística, regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística, ivacaftor, niño, pediatría, evaluación de la tecnología sanitaria.

## I. INTRODUCCIÓN

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria versión corta (ETS-C) se realizó a solicitud del del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA) y la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante.

### a. Cuadro clínico

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, por sus siglas en inglés), localizado en el cromosoma 7 (3,4). Este gen codifica la proteína CFTR, un canal de cloro presente en la membrana apical de las células epiteliales a través del cual se regula el transporte de iones y agua a través de los epitelios (5). La disfunción de esta proteína altera la homeostasis de fluidos, lo que da lugar a secreciones espesas y viscosas que afectan principalmente los sistemas respiratorio, digestivo y reproductor (3,4,6).

Las mutaciones del gen CFTR se clasifican en seis clases, según el mecanismo por el cual se afecta la función de la proteína: clase I (ausencia completa de la proteína), clase II (defectos en el procesamiento intracelular), clase III (fallos en la regulación del canal), clase IV (alteración en la conductancia iónica), clase V (producción reducida de proteína funcional) y clase VI (disminución de la estabilidad en la membrana plasmática) (3,4,6). Las mutaciones de clase I a III se asocian con fenotipos clínicos más graves, mientras que las de clase IV a VI tienden a generar formas más leves de la enfermedad. Sin embargo, el curso clínico puede variar significativamente incluso entre individuos con genotipos similares, probablemente influido por modificadores genéticos y factores ambientales. Por tanto, la estratificación clínica debe basarse en parámetros como la función pulmonar, el crecimiento o grupo etario, y el estado nutricional (3).

A nivel mundial, la FQ afecta a personas de diversas etnias, con una incidencia estimada que varía entre 1 por cada 1000 a 30 000 nacidos vivos, dependiendo del origen étnico. En Europa y Estados Unidos se han registrado más de 82 000 casos. Además, se estima que cerca de 10 millones de personas en Estados Unidos son portadoras asintomáticas de alguna mutación en el gen CFTR (6). En el Perú, para el año 2023, se estima que existen cerca de 600 casos, de los cuales solo 91 han sido diagnosticados (6,7). Respecto a la frecuencia de presentación de las mutaciones, hasta la fecha se han identificado más de 2000 variantes del gen CFTR,

siendo la mutación Phe508del la más frecuente entre individuos de ascendencia europea (4,6).

La expectativa de vida de los pacientes con FQ ha aumentado en las últimas décadas. En Canadá, la mediana de edad de supervivencia aumentó de 31.9 años en 1990 a 49.7 años en 2012; en el Reino Unido se espera que un niño nacido a partir del año 2000 sobreviva aproximadamente 50 años; y en Estados Unidos, el porcentaje de adultos con FQ aumentó del 31.1 % en 1989 al 56 % en 2019, lo que refleja una mejora en la expectativa de vida (8).

Las manifestaciones clínicas respiratorias más comunes incluyen tos productiva persistente, signos radiográficos de hiperinsuflación pulmonar, y patrones obstructivos en las pruebas de función pulmonar. Con el tiempo, la enfermedad progresa hacia bronquiectasias, exacerbaciones respiratorias recurrentes, pérdida de peso y deterioro funcional irreversible (3). La infección pulmonar crónica, inicialmente transitoria, suele establecerse con patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. También pueden hallarse otros microorganismos como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, micobacterias no tuberculosas y hongos como *Aspergillus fumigatus* (3).

El diagnóstico de FQ requiere la presencia de signos clínicos compatibles, antecedente familiar o tamizaje neonatal positivo, junto con la confirmación de disfunción del CFTR mediante concentración elevada de cloruro en sudor ( $\geq 60$  mmol/L), identificación de dos mutaciones patogénicas (una en cada alelo), o una prueba anormal del potencial nasal transepitelial (3,4,6).

El manejo de la FQ incluye terapias que permitan la fluidificación del moco, técnicas de limpieza de vías respiratorias, y terapia antibiótica. En los últimos años, se han desarrollado terapias dirigidas que permitan modular la proteína CFTR según el tipo de mutación presente, conllevando posibles beneficios en la función pulmonar y calidad de vida de los pacientes (3,4,6). En este sentido, se solicitó evaluar el uso de ivacaftor, el cual es uno de los moduladores de la proteína CFTR.

### **Tecnología sanitaria**

El ivacaftor es un modulador del canal CFTR clasificado como potenciador, cuyo mecanismo de acción consiste en aumentar la probabilidad de apertura del canal iónico y, por tanto, mejorar el transporte de cloro a través del epitelio. (5,9). Su efectividad probablemente sea mayor en pacientes con mutaciones de clase III, donde la proteína CFTR está presente en la

membrana, pero presenta alteraciones funcionales en su apertura (6). Actualmente, ivacaftor también cuenta con aprobación para su uso en otras clases de mutaciones, ampliando su potencial campo de aplicación terapéutica (10).

El ivacaftor fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) (10) y la *European Medicines Agency* (EMA) (11) en el 2012 para personas con mutaciones G551D, convirtiéndose en el primer modulador de CFTR clínicamente disponible (6). Para el 2017 la FDA amplió la indicación de ivacaftor para incluir mutaciones raras como la 3272-26A- >G, 3849+10kbC->T, 2789+5G->A, 711+3A->G y E831X (10).

En el Perú, ivacaftor se encuentra disponible comercialmente bajo la denominación Ivacar®, con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) N.º EE11990, vigente hasta el año 2028. De acuerdo con la ficha técnica, su uso está indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes de 6 años de edad  $\geq$  25kg que presentan una mutación en el gen CFTR sensible al efecto de ivacaftor de acuerdo con los datos clínicos y/o ensayos in vitro descritos en el mecanismo de acción. La presentación corresponde a comprimidos de 150 mg, con una posología recomendada de una dosis cada 12 horas por vía oral (12).

Sobre el costo del medicamento, no se encontró información en el Observatorio de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID ni en el Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (OSCE).

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ivacaftor para el tratamiento de población pediátrica (6 a 17 años) con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadores de al menos una variante de clase V en el gen CFTR.

## III. METODOLOGÍA

### a. Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: outcomes o desenlaces) inicial formulada en la solicitud de la DGIESP en coordinación con el CCI del MINSa y la IPRESS solicitante, mediante Oficio N° 1118-2024-DG-INCN, se presenta en la **Tabla 01**.

**Tabla 01.** Pregunta PICO inicial enviada por DGIESP- CCI MINSa - IPRESS solicitante.

<b>P</b>	Pacientes con fibrosis quística portadores de variantes genéticas plausibles de responder al tratamiento con ivacaftor (mutaciones de "ganancia de función" o relacionadas con el canal CFTR).
<b>I</b>	Tratamiento con Ivacaftor en monoterapia.
<b>C</b>	Atención estándar (sin Ivacaftor) o placebo.
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primarios:</b> Mejora en la función pulmonar (medida por FEV1), calidad de vida y reducción en exacerbaciones pulmonares.</li> <li>• <b>Secundarios:</b> Seguridad del tratamiento (eventos adversos) y efectos específicos según la variante genética.</li> </ul>

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-C, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO. Para ello, el grupo metodológico realizó una revisión de la solicitud, además de una revisión de la literatura sobre la condición de interés. Posteriormente, la formulación y ajuste de la pregunta PICO se desarrolló mediante reuniones con la participación de representantes del CCI y del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). La pregunta PICO validada para la presente ETS-C se presenta en la **Tabla 02**.

**Tabla 02.** Pregunta PICO validada.

<b>P</b>	Población pediátrica* con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadores de al menos una variante de clase V**
<b>I</b>	Ivacaftor **
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte ***
<b>O</b>	<p>Críticos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serios.</li> </ul> <p>Importantes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1)</li> <li>• Infecciones pulmonares</li> <li>• Hospitalizaciones por infecciones pulmonares</li> <li>• Eventos adversos grado 3 o 4</li> </ul>
<p>* Personas de seis a diecisiete años.</p> <p>** Se refiere a aquella variante de clase V que, según la <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)<sup>1</sup>, responda al tratamiento con Ivacaftor. Según la Sociedad Americana de Biología</p>	

Celular<sup>2</sup>, las variantes de clase V presentan una disminución en la producción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

\*\* Según la ficha técnica: Ivacaftor 150 mg vía oral, dos veces al día.

\*\*\* La terapia de soporte consiste en: broncodilatadores, terapia antiinflamatoria y soluciones salinas hipertónicas.

1. Cystic Fibrosis Foundation. FDA Approves Ivacaftor for Five Splice Mutations. 2017. Disponible en: <https://www.cff.org/news/2017-08/fda-approves-ivacaftor-five-splice-mutations>
2. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations.

#### **b. Estrategia de búsqueda**

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ivacaftor para población pediátrica de seis a diecisiete años con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadores de al menos una variante de clase V; se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 11 de abril de 2025. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 01**.

#### **c. Selección de evidencia y extracción de datos**

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que abordaran la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

En cuanto a las GPC, los criterios de inclusión fueron aquellas que brinden recomendaciones sobre el uso de ivacaftor para personas con FQ, y utilicen sistemas de graduación para el nivel o certeza de la evidencia, así como para el grado o fuerza de las recomendaciones. Asimismo, para las ETS se tomaron en cuenta aquellas que evaluaron la población e

intervención de interés. La búsqueda detallada de cada GPC y ETS puede ser consultada en el **Anexo 02** y **03**, respectivamente.

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y supervisado por un revisor. Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexo 04**.

#### **d. Evaluación de calidad**

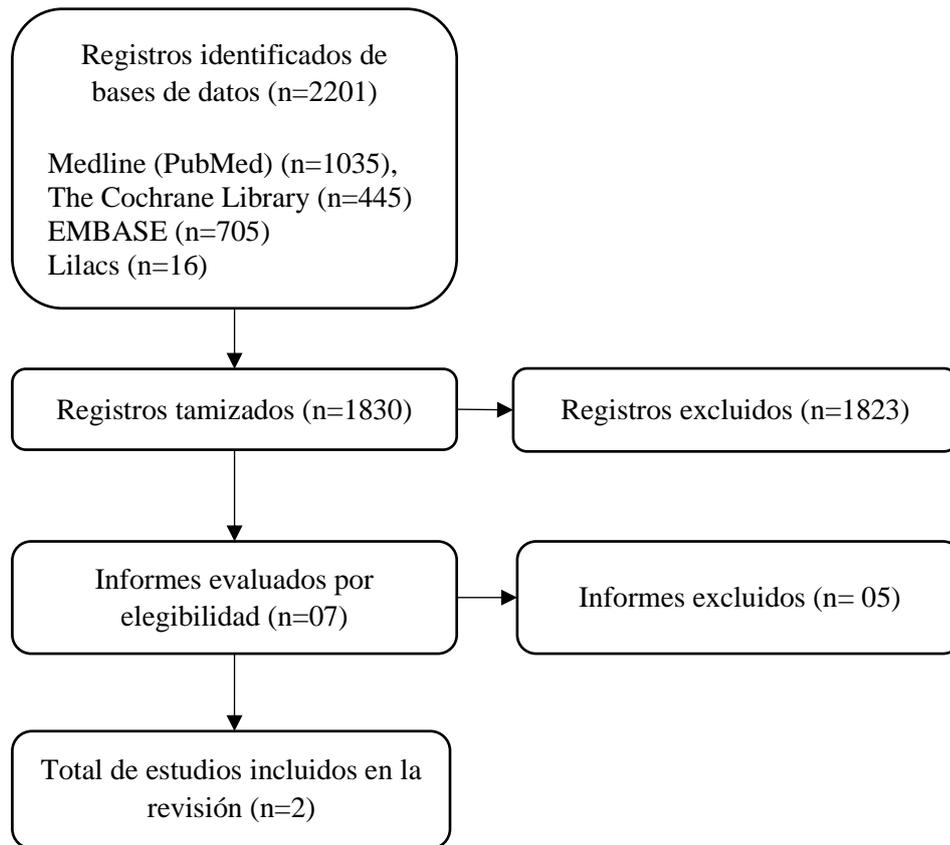
La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando la herramienta metodológica *Risk of Bias* (RoB) V. 1.0 de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (13). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para motivos de esta ETS-C y acorde con el enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

## **IV. RESULTADOS**

### **a. Selección de estudios:**

Se identificaron 2201 estudios procedentes de cuatro bases de datos y de los cuales siete fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Se identificaron dos estudios primarios que respondieron a la pregunta PICO de interés (**Figura 1**). Las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 04**.

**Figura 01.** Flujograma de selección de estudios.



**b. Principales resultados**

**Resultados de los estudios primarios incluidos**

Se encontraron dos estudios (1,2) que responda la pregunta PICO para incluir en el presente informe de ETS-C. A continuación, se describen las características de los estudios incluidos:

**Ensayo clínico aleatorizado - KONDUCT 2015**

Moss et al (2) llevaron a cabo un ECA de fase III, con diseño doble ciego, cruzado (*crossover*) y controlado con placebo. Según lo reportado en el registro *ClinicalTrials.gov* (ID: NCT01614457), el estudio se realizó en 31 centros ubicados en Estados Unidos y Reino Unido, entre julio de 2012 y octubre de 2013. Se reclutaron 69 participantes, quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir tanto ivacaftor como placebo en distintos periodos del ensayo.

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de Ivacaftor en personas mayores de seis años con FQ que tengan una mutación R117H-CFTR, clasificada como una mutación de clase IV. A los 69 participantes se les evaluó el porcentaje de volumen espiratorio forzado

previsto en 1 segundo (ppVEF1), el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en el índice de masa corporal (IMC), el dominio respiratorio del cuestionario de FQ revisado (CFQ-R), el cloruro en el sudor (SwCl), el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación pulmonar y la seguridad, determinados por los eventos adversos (EA) y la incidencia de exacerbaciones pulmonares fue una medida de resultado terciaria.

Los criterios de elegibilidad fueron los siguientes: i) hombres o mujeres con diagnóstico confirmado de fibrosis quística; ii) presencia de al menos un alelo con la mutación CFTR R117H; iii) valor de ppFEV1 entre 40% a 90% para sujetos de 12 años o más, o entre 40% a 105% para sujetos de 6 a 11 años; iv) edad igual o mayor a 6 años; v) peso mínimo de 15 kg al momento del enrolamiento; vi) en el caso de mujeres en edad fértil, no debían estar embarazadas al momento de ingresar al estudio.

Los criterios de exclusión incluyeron: i) presencia de una mutación del gen CFTR asociada a un defecto de activación del canal CFTR (por ejemplo: G551D, G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D); ii) antecedentes de enfermedades o condiciones que pudieran interferir con los resultados del estudio o representar un riesgo adicional con el uso de ivacaftor, tales como infecciones respiratorias agudas (superiores o inferiores), exacerbaciones pulmonares o cambios recientes en la terapia (incluidos antibióticos) para enfermedad pulmonar dentro de las cuatro semanas previas al inicio del tratamiento, alteración de la función hepática (definida como niveles  $\geq 3$  veces el límite superior normal en tres o más de los siguientes parámetros: AST, ALT, GGT, ALP y bilirrubina total) o colonización por organismos asociados con deterioro pulmonar acelerado (por ejemplo, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*) al momento de la selección. Asimismo, se excluyeron participantes con: iii) antecedentes de trasplante de órgano sólido o hematopoyético; iv) antecedentes de abuso de alcohol, medicamentos o sustancias ilícitas durante el año previo al inicio del estudio; v) participación simultánea en otro ensayo clínico terapéutico o en uno previo con medicamentos en investigación dentro de los 30 días anteriores a la selección; y vi) cualquier enfermedad no relacionada a la FQ en las dos semanas previas al día 1 (primera dosis del fármaco en estudio), definida como una condición aguda (por ejemplo, gastroenteritis) o el uso concomitante de inhibidores o inductores del citocromo P450 3A (CYP3A).

La población del brazo de intervención recibió comprimidos de ivacaftor de 150 mg por vía oral cada 12 horas por 24 semanas. El brazo de comparación consistió en la administración de placebo por vía oral dos veces al día durante 24 semanas.

El estudio tuvo como desenlace principal el ppVEF1, definida como el porcentaje previsto del VEF1 (volumen de aire que se puede exhalar con fuerza en un segundo, tras una inspiración completa). Los desenlaces secundarios incluyeron el cambio desde el inicio hasta la semana 24 en el IMC, el CFQ-R, el SwCl y los EA. El desenlace terciario incluyó la incidencia de exacerbaciones pulmonares.

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia correspondiente a los EA graves, las infecciones pulmonares (reportadas en el ECA como parte de los EA) y las hospitalizaciones (reportadas como parte de los EA graves). Aunque el ensayo incluyó como desenlace el cambio en el ppVEF1, se decidió no considerarlo en esta ETS-C, dado que dicho desenlace fue abordado en el segundo ECA incluido, el cual presenta una población más alineada con la definida en la pregunta PICO.

### **Ensayo clínico aleatorizado de Kerem et al. 2021**

Kerem et al. (1) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego, controlado con placebo y de diseño cruzado, realizado en un solo centro en Israel. El estudio tuvo lugar entre julio de 2017 y diciembre de 2018. La aleatorización se realizó tras reclutar a 38 participantes, quienes fueron asignados al azar. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a una de dos secuencias de tratamiento: primero ivacaftor seguido de placebo, o primero placebo seguido de ivacaftor. Cada participante completó dos periodos de tratamiento de 8 semanas, separados por un intervalo de lavado ("*washout*") de 8 semanas.

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de Ivacaftor en personas mayores de seis años con FQ que tengan una mutación 3849 + 10kb C→T (mutación de clase V) o D1152H (mutación de clase IV) en el gen CFTR y un ppVEF1  $\geq 40\%$  y  $\leq 105\%$  al diagnóstico. A los 38 participantes se les evaluó el cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar (LCI) al 2.5% de la concentración de gas trazador (LCI<sub>2.5</sub>), el cambio absoluto del LCI al 5.0% de la concentración de gas trazador (LCI<sub>5.0</sub>), el SwCl, el ppVEF1, el cambio en el dominio respiratorio del CFQ-R, la correlación entre las mediciones de hinchazón basadas en organoides in vitro y los EA.

Los criterios de elegibilidad fueron: diagnóstico confirmado de fibrosis quística basado en las características clínicas y al menos uno de los siguientes: a) aumento del nivel de cloruro en el sudor, b) identificación de 2 mutaciones causantes de fibrosis quística o demostración de transporte iónico epitelial nasal anormal, c) una mutación 3849 + 10KB C→T (mutación de clase V) o D1152H (mutación de clase IV) en al menos 1 alelo CFTR y d) un ppVEF1  $\geq 40\%$  y  $\leq 105\%$  al momento de la selección.

Los criterios de exclusión fueron: a) una mutación de clase III (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) o de clase IV (R117H) en alguno de los alelos, b) historial de cualquier enfermedad o condición clínica que, en opinión del investigador, pudiera confundir los resultados del estudio o representar un riesgo adicional al administrar el medicamento del estudio al sujeto, c) participación previa o en curso en un estudio farmacológico en investigación dentro de los 30 días anteriores a la visita de selección, d) valores de laboratorio anormales especificados en el protocolo en la visita de selección, para sujetos menores de 18 años de edad en la visita de selección, e) evidencia de cataratas/opacidad del cristalino determinada como clínicamente significativa por el oftalmólogo u optometrista durante el examen oftalmológico (EO) en la visita de selección, f) uso de cualquier inductor o inhibidor moderado o fuerte del citocromo P450 (CYP) 3A, incluido el consumo de ciertos medicamentos a base de hierbas y ciertas frutas y jugos de frutas, dentro de los 14 días anteriores al día 1, g) periodo de gestación, estar amamantando o plan de quedar embarazada durante el estudio, h) personas sexualmente activas con potencial reproductivo que no estén dispuestas a utilizar un método anticonceptivo adecuado.

La población del brazo de intervención recibió comprimidos de ivacaftor de 150 mg por vía oral cada 12 horas por 24 semanas. El brazo de comparación consistió en la administración de placebo por vía oral dos veces al día durante 24 semanas

El estudio tuvo como desenlace principal el cambio absoluto del  $LCI_{2.5}$ , definida como el número de rotaciones pulmonares necesarias para reducir la concentración de gas inerte al final de la espiración a 1/40 de su valor inicial. Los desenlaces secundarios incluyeron el cambio absoluto del  $LCI_{5.0}$ , SwCl, ppVEF1, cambios en el dominio respiratorio del CFQ-R y EA. Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia para el desenlace de ppVEF1, calidad de vida y efectos adversos serios.

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad para cada uno de los desenlaces incluidos en la pregunta PICO:

### **1. Sobrevida global**

No se reportó información para este desenlace.

### **2. Calidad de vida**

Los dos ECA reportaron información para este desenlace. Ambos estudios solo evaluaron la dimensión de síntomas pulmonares mediante el cuestionario CFQ-R. Sin embargo, el

reporte de los resultados fue diferente entre los estudios. El estudio KONDUCT reportó información de la medición final del puntaje de síntomas pulmonares, mientras que el estudio de Kerem et al. reportó información de la medición basal, medición final, diferencia entre la medición basal y final, así como la diferencia de diferencias. Además, en el estudio de Kerem et al. sí se reporta la presencia de pacientes con al menos una variante de clase V a diferencia del estudio KONDUCT, en el cual no se describe el número de pacientes con la mutación de interés. Por ello, para este desenlace se seleccionó la información proporcionada por el estudio de Kerem et al. como cuerpo de evidencia.

El estudio de Kerem et al. (1), incluyó a personas mayores de seis años con FQ que tengan una mutación 3849 + 10kb C→T (clase V) o D1152H (clase IV) en el gen CFTR y un ppVEF1  $\geq 40\%$  y  $\leq 105\%$  al diagnóstico. El ECA evaluó únicamente el dominio respiratorio del cuestionario de FQ revisado (CFQ-R), con una mediana de seguimiento de 8 semanas. Se registró una media ajustada por mínimos cuadrados (LSM) de 18.70 (IC: 12.50 a 25.00), superior en el grupo que recibió ivacaftor en comparación con el grupo placebo. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en la LSM entre ambos regímenes.

La certeza de la evidencia fue moderada para la dimensión de síntomas respiratorios de este desenlace (se tiene confianza moderada en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto esté muy cerca del estimado, pero existe la posibilidad de que sea diferente). No se penalizó por imprecisión debido a que el intervalo de confianza no cruzó el umbral establecido, el cual fue de 4.0 puntos para población que no presente exacerbaciones pulmonares, y de 8.5 puntos para población que tenga exacerbaciones pulmonares (14). Por otro lado, se disminuyó un nivel de evidencia en el criterios de evidencia indirecta ya que el ensayo clínico aleatorizado (ECA) incluye personas mayores de 18 años, no coincidiendo con la población objetivo de la pregunta PICO a evaluar. Esto se consideró relevante ya que se ha descrito que las personas que empiecen el tratamiento en edades más tempranas probablemente tengan un pronóstico diferente de la enfermedad y el efecto de ivacaftor podría ser diferente (15).

### **3. Eventos adversos serios**

Para este desenlace, se consideró los datos descritos del estudio de Kerem et al. (1) y del estudio KONDUCT (2). El estudio de Kerem et al. (1) evaluó EA serios desde la primera dosis hasta la última visita de seguridad, que fue en la semana 28; el estudio KONDUCT (2) evaluó los EA serios a la semana 24 después de la primera dosis. El análisis incluyó

pacientes mayores de seis años con FQ, con al menos una mutación 3849 + 10KB C→T, D1152H o R117HT.

Para sintetizar la evidencia se realizó un metaanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios. Producto de ello, se estimó que la incidencia de eventos adversos serios fue de 6.90% (n=5/72) en el grupo que recibió ivacaftor, y 11.00% (n=8/73) en quienes recibieron únicamente placebo. Así mismo, el riesgo relativo (RR) estimado fue de 0.64 (IC 95%: 0.23 a 1.83) y la diferencia absoluta fue de 53 menos por 1000 personas (IC 95%: 135 menos a 209 más).

La certeza de la evidencia fue muy baja para este desenlace (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta; y se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión.

#### **4. Porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en 1 segundo (ppVEF1)**

Para este desenlace, se consideró el estudio de Kerem et al. (1), que incluyó una población de personas mayores de seis años con FQ que tengan una mutación 3849 + 10kb C→T o D1152H en el gen CFTR y un ppVEF1  $\geq 40\%$  y  $\leq 105\%$  al diagnóstico, con una mediana de seguimiento de 8 semanas. Se registró una media ajustada por mínimos cuadrados (LSM) de 2.70 (IC: 0.60 a 4.70) mayor en el grupo de Ivacaftor en comparación al grupo placebo. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas en la LSM entre ambos regímenes. El ECA mostró datos cuantitativos de las puntuaciones por lo que solo mostraron datos estadísticos para la diferencia absoluta.

La certeza de la evidencia fue muy baja para este desenlace (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto se debió a una disminución de un nivel de evidencia en el criterio de evidencia indirecta, y de dos niveles en los criterios de imprecisión.

#### **5. Infecciones pulmonares**

Para este desenlace, se consideró los datos descritos del estudio KONDUCT (2), en el cual se evaluó las infecciones pulmonares a la semana 24. El análisis incluyó pacientes mayores de seis años con FQ, con al menos una mutación R117HT. La incidencia de las infecciones pulmonares fue de 8.8% (n=3/34) en el grupo que recibió ivacaftor, y 2.9%

(n=1/35) en quienes recibieron únicamente placebo. El equipo metodológico de la presente ETS-C estimó el RR para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos. El RR estimado fue de 3.09 (IC 95%: 0.33 a 28.25) y la diferencia absoluta fue de 60 más por 1000 personas (IC 95%: 19 menos a 779 más).

La certeza de la evidencia fue muy baja para este desenlace (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta y dos niveles de certeza por imprecisión.

## **6. Hospitalización por exacerbaciones pulmonares**

Para este desenlace, se consideró los datos descritos del estudio KONDUCT (2), en el cual se evaluó el efecto en las hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares a la semana 24. El análisis incluyó pacientes mayores de seis años con FQ, con al menos una mutación R117HT. La incidencia de hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares fue de 5.9% (n=2/34) en el grupo que recibió ivacaftor, y 17.1% (n=6/35) en quienes recibieron únicamente placebo. El equipo metodológico de la presente ETS-C estimó el RR para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos. El RR estimado fue de 0.34 (IC 95%: 0.07 a 1.58) y la diferencia absoluta fue de 113 más por 1000 personas (IC 95%: 159 menos a 99 más).

La certeza de la evidencia fue muy baja para este desenlace (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta; y se disminuyó dos niveles de certeza en el criterio de imprecisión.

## **7. Eventos adversos grado 3 o 4**

No se encontró información para este desenlace.

**Tabla 03. Tabla de resumen de evidencia (SoF)**

<p><b>Población:</b> Personas de seis a diecisiete años, con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadores de al menos una variante de clase V  <b>Intervención:</b> Ivacaftor  <b>Comparador:</b> Mejor terapia de soporte  <b>Bibliografía por desenlace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Sobrevida global:</b> No se encontró evidencia para este desenlace.</li> <li>➤ <b>Calidad de vida:</b> ECA Kerem et al, 2020.</li> <li>➤ <b>Eventos adversos serios:</b> ECA Moss et al, 2015 y ECA Kerem et al, 2020.</li> <li>➤ <b>Porcentaje de volumen espiratorio en el primer segundo predicho (ppVEF1):</b> ECA Kerem et al, 2020.</li> <li>➤ <b>Infecciones pulmonares:</b> ECA Moss et al, 2015.</li> <li>➤ <b>Hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares:</b> ECA Moss et al, 2015.</li> <li>➤ <b>Eventos adversos grado 3 o 4:</b> No se encontró evidencia para este desenlace.</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Ivacaftor	Comparación: Mejor tratamiento de soporte	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Sobrevida global	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
<p><b>Calidad de vida (dimensión de síntomas respiratorios del instrumento CFQ-R)</b>                      [a más puntos, mejor calidad de vida]                      (8 semanas)</p>	CRÍTICO	1 ECA** (n = 38)	n=37 <b>LSM:</b> 17.1 [IC 95%: 12.4 a 21.8]	n=38 <b>LSM:</b> -1.7 [IC 95%: -6.3 a 3.0]	-	<b>LSM:</b> 18.7 más alto (12.5 más alto a 25 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	Probablemente hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a la calidad de vida. A las personas a las que brindemos ivacaftor en lugar del mejor tratamiento de soporte, probablemente tenga 18.7 más puntos en la dimensión de síntomas respiratorios del instrumento CFQ-R.

<b>Eventos adversos serios</b> (24 y 28 semanas)	CRÍTICO	2 ECA (n = 145)	5/72 (6.90%)	8/73 (11.00%)	<b>RR:</b> 0.64*** (0.23 a 1.84)	53 menos por 1000 (de 135 menos a 209 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a los eventos adversos serios, aunque la evidencia es incierta.
<b>Porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo predicho (ppVEF1)</b> (8 semanas)	IMPORTANTE	1 ECA** (n = 38)	n=36 <b>LSM:</b> +2.2 [IC 95%: +0.6 a +3.8]	n=38 <b>LSM:</b> - 0.5 [IC 95%: -2.1 a +1.2]	-	<b>LSM:</b> +2.7 (+0.6 a +4.7)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,c</sup>	Podría haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto al VEF1, aunque la evidencia es muy incierta, por ende, la magnitud no es cuantificable.
<b>Infecciones pulmonares</b> (24 semanas)	IMPORTANTE	1 ECA (n=69)	3/34 (8.80%)	1/35 (2.90%)	<b>RR:</b> 3.09*** (0.33 a 28.25)	60 más por 1000 (de 19 menos a 779 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,d</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a las infecciones pulmonares, aunque la evidencia es incierta.
<b>Hospitalización por exacerbaciones pulmonares</b> (24 semanas)	Importante	1 ECA** (n=38)	2/34 (5.90%)	6/35 (17.10%)	<b>RR:</b> 0.34*** (0.07 a 1.58)	113 menos por 1000 (de 159 menos a 99 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,d</sup>	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a la hospitalización por exacerbaciones pulmonares, aunque la evidencia es incierta.
<b>Eventos adversos grado 3 o 4</b>	Importante	No se encontró evidencia para este desenlace						

**Abreviaturas utilizadas:** IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo; LSM: least square mean (media ajustada por mínimos cuadrados)  
 \*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

\*\* Estudio de tipo Cross-Over

\*\*\*Calculado por el equipo metodológico del CETS

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- a. Se disminuyó en un nivel la certeza debido a la presencia de evidencia indirecta, ya que el ensayo clínico aleatorizado (ECA) incluye personas mayores de 18 años, no coincidiendo con la población objetivo de la pregunta PICO a evaluar. Las personas que hayan empezado el tratamiento en edades más tempranas probablemente tengan una mejor progresión de la enfermedad (15).
- b. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión. Esto debido a que el IC 95% cruza tres umbrales (0.75, 0.90 y 1.00) de relevancia clínica.
- c. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión, al tener menos de 50 pacientes en la población.
- d. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión. Esto debido a que el IC 95% cruza tres umbrales (0.80, 0.90 y > 0.90) de relevancia clínica.

## **Recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC)**

Se incluyó una guía: la guía de diagnóstico y manejo de fibrosis quística (16) elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. Sin embargo, dicho documento no emite recomendaciones sobre el uso de ivacaftor en la población de la PICO validada.

## **Evaluaciones de tecnología sanitaria**

No se identificaron ETS que evaluara el uso de ivacaftor en pacientes de 6 a 17 años con al menos una mutación de clase V.

## **V. DISCUSIÓN**

Tras haberse realizado una estrategia de búsqueda para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ivacaftor para tratamiento de personas de seis años a más con fibrosis quística y afectación pulmonar, portadoras de al menos una variante de clase V, se identificaron dos ECA que respondieron a la pregunta PICO.

La evidencia proveniente de estos estudios no reportó información para todos los desenlaces críticos ni importantes definidos previamente. En ese sentido, los efectos de ivacaftor sobre la supervivencia global y los eventos adversos 3 o 4 son desconocidos debido a la ausencia de datos al momento.

Respecto a la eficacia, se identificaron resultados para el desenlace crítico de calidad de vida y para el desenlace importante de ppVEF1. La calidad de vida fue evaluada mediante el dominio de síntomas respiratorios del cuestionario CFQ-R a las 8 semanas de seguimiento. En este período, con una certeza de evidencia moderada, se observó que el promedio de puntos en el dominio de síntomas respiratorios fue de +18.7 puntos más (IC 95%: +12.5 a +25) con el uso de ivacaftor en comparación al uso de placebo; es decir ivacaftor probablemente mejora los síntomas respiratorios. Sin embargo, es importante considerar que el cuestionario CFQ-R permite evaluar otras dimensiones relevantes de la calidad de vida como la dimensión de capacidad física y vitalidad, las cuales no fueron evaluadas por los estudios incluidos y ello limita la interpretación del beneficio clínico de ivacaftor en la calidad de vida. Además, el tiempo al que se evaluó el efecto en la dimensión de síntomas respiratorios (8 semanas) es menor al que se reporta en la literatura, en la que se sugiere su evaluación cada seis meses (24 semanas aproximadamente) (17). En este sentido, se

desconocen los efectos de ivacaftor en la calidad de vida a un tiempo de seguimiento más prolongado. Por otro lado, debido a que la certeza de la evidencia para los resultados en el desenlace de ppVEF1 y hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares fue muy baja, los efectos de ivacaftor en estos desenlaces son inciertos.

En cuanto al perfil de seguridad, se reportaron datos para el desenlace crítico de EA serios y para el desenlace importante de infecciones pulmonares. Sin embargo, la certeza de evidencia de dichos efectos fue muy baja, por lo que los resultados en estos desenlaces son inciertos.

En base a lo anterior, si bien ivacaftor podría mejorar los síntomas respiratorios, este efecto fue observado a un tiempo de seguimiento menor al cual suele ser evaluado en la literatura. Además, la interpretación del beneficio en la calidad de vida es limitado ya que no se dispone de evidencia para otras dimensiones relevantes como la capacidad física y vitalidad. En contraste, la incertidumbre sobre el perfil de seguridad del medicamento podría implicar riesgos potenciales para la integridad de la población de la PICO. Por ello, considerando los potenciales riesgos, que se desconocen los efectos en todas las dimensiones relevantes de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento apropiado, y la incertidumbre de los resultados en el cambio del ppVEF1 y hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares, la evidencia disponible al momento no muestra un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de ivacaftor en personas de seis a diecisiete años que presentes fibrosis quística, afectación pulmonar y sean portadores de al menos una variante de clase V.

## VI. CONCLUSIONES

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria versión corta (ETS-C) se realizó en respuesta a un requerimiento del Comité Consultivo Institucional (CCI) a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas (DENOT) de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSA) y la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante.
- La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Esto altera el transporte de cloro y agua a través de los epitelios, generando secreciones espesas que afectan principalmente los sistemas respiratorio, digestivo y reproductor. Las mutaciones se agrupan en seis clases según el defecto molecular, siendo las clases I a III las de peor pronóstico.

- La incidencia global varía según el origen étnico, registrándose más de 82 000 casos en Europa y Estados Unidos, mientras que en el Perú se estiman cerca de 600 casos, con una baja frecuencia de diagnóstico atribuida a la detección tardía. Las manifestaciones respiratorias progresan hacia bronquiectasias e infecciones crónicas por patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico requiere criterios clínicos compatibles y confirmación de disfunción del CFTR, y para el tratamiento se ha propuesto el uso de fármacos moduladores del CFTR, los cuales podrían mejorar la función pulmonar, la calidad de vida, y la expectativa de supervivencia.
- El ivacaftor es un modulador del canal CFTR. Su mecanismo de acción consiste en aumentar la probabilidad de apertura del canal iónico para mejorar el transporte de cloro a través del epitelio. En Perú, ivacaftor cuenta con registro sanitario N.º EE11990 otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), vigente hasta el año 2028. Según su ficha técnica, está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes a partir de los 6 años con un peso  $\geq 25$  kg, que presenten una mutación del gen CFTR sensible al efecto de ivacaftor, con una dosis recomendada de 150 mg cada 12 horas por vía oral.
- La pregunta PICO validada fue la siguiente: **P**: Población pediátrica (6 a 17 años) con fibrosis quística con afectación pulmonar, portadores de al menos una variante de clase V; **I**: Ivacaftor; **C**: Mejor terapia de soporte; **O**: Desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios), y desenlaces importantes (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [ppVEF1], infecciones pulmonares, hospitalizaciones por infecciones pulmonares, y eventos adversos grado 3 o 4).
- Se identificaron 02 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- Los estudios incluidos no reportaron información para los desenlaces de supervida global ni eventos adversos serios, por lo que los efectos de ivacaftor en dichos desenlaces es aún desconocido. Se reportó evidencia para dos desenlaces críticos: supervida global, calidad de vida (sólo se evaluó la dimensión de síntomas respiratorios de la calidad de vida); y para cuatro desenlaces importantes: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, infecciones pulmonares, hospitalizaciones por infecciones pulmonares y eventos adversos grado 3 o 4.

- Si bien el uso de ivacaftor probablemente mejore los síntomas respiratorios, este efecto fue observado a un tiempo de seguimiento menor (6 semanas) al cual suele ser evaluado en la literatura (24 semanas aproximadamente). Además, la interpretación del beneficio en la calidad de vida es limitado ya que no se dispone de evidencia para otras dimensiones relevantes como la capacidad física y vitalidad. En contraste, el efecto de ivacaftor en los desenlaces restantes es incierto dada la certeza de evidencia muy baja.
- Considerando los potenciales riesgos, que se desconocen los efectos en todas las dimensiones relevantes de la calidad de vida a un tiempo de seguimiento apropiado, y la incertidumbre de los resultados en el cambio del ppVEF1 y hospitalizaciones por exacerbaciones pulmonares, la evidencia disponible al momento no muestra un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de ivacaftor en personas de seis a diecisiete años que presentes fibrosis quística, afectación pulmonar y sean portadores de al menos una variante de clase V.

## VII. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y REVISORES

JESF formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. NBCH, ESS y SGL supervisaron las diferentes etapas de elaboración y revisaron la versión preliminar del documento. El autor y los revisores aprobaron la versión final del documento.

## VIII. DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

## IX. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## X. REFERENCIAS

1. Kerem E, Cohen-Cymbarknoh M, Tsabari R, Wilschanski M, Reiter J, Shoseyov D, et al. Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis and a 3849+10kb C→T or D1152H Residual Function Mutation. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(3):433-41.

2. Moss R, Flume P, Elborn J, Cooke J, Rowe S, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor treatment: randomized trial in subjects with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):524-33.
3. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Models Exp Med*. 2021;4(3):220-32.
4. Shteinberg M, Haq I, Polineni D, Davies J. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2021;397(10290):2195-211.
5. Palma A, Kotsias B, Marino G. Funciones de los canales iónicos CFTR y ENAC en la fibrosis quística. *Med B Aires*. 2014;74(2):133-9.
6. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med*. 2023;74:413-26.
7. Oficina de comunicaciones. Gobierno del Perú. 2023 [citado 29 de abril de 2025]. Fibrosis Quística enfermedad hereditaria y poco frecuente. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/hospitalloayza/noticias/831143-fibrosis-quistica-enfermedad-hereditaria-y-poco-frecuente>
8. Leso V, Romano R, Santocono C, Caruso M, Iacotucci P, Carnovale V, et al. The impact of cystic fibrosis on the working life of patients: A systematic review. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):361-9.
9. Allen L, Allen L, Carr S, Davies G, Downey D, Egan M, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun*. 2023;14:693.
10. Scott M. U.S FOOD AND DRUG. FDA; 2017 [citado 29 de abril de 2025]. La FDA amplía el uso aprobado del Kalydeco para tratar mutaciones adicionales de la fibrosis cística. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-amplia-el-uso-aprobado-del-kalydeco-para-tratar-mutaciones-adicionales-de-la-fibrosis-cistica>
11. European Medicines Agency. European Medicines Agency science medicines health. 2017 [citado 29 de abril de 2025]. Kalydeco. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>
12. GADOR. IVACAR [Internet]. 2023 [citado 29 de abril de 2025]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11990\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11990_FT_V01.pdf)
13. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, Juni P, Moher D, Oxman A, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
14. Quittner A, Modi A, Wainwright C, Otto K, Kiriara J, Montgomery A. Determination of the Minimal Clinically Important Difference Scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Respiratory Symptom Scale in Two Populations of Patients With Cystic Fibrosis and Chronic Pseudomonas aeruginosa Airway Infection. *Chest*. 2009;135(6):1610-8.
15. Sliker M, van den Berg J, Kouwenberg J, van Berkhout F, Heijerman H, van der Ent C. Long-term effects of birth order and age at diagnosis in cystic fibrosis: A sibling cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(6):601-7.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis: diagnosis and management [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>

17. Navarro T S, Boza C ML, Molina M Y, Lezana S V, Melo T J, Jakubson S L, et al. Validación de contenido del instrumento de evaluación de calidad de vida en niños, adolescentes y adultos con Fibrosis Quística: CFQ-R CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED versión en español, Chile. Andes Pediatr. junio de 2022;93(3):312-26.

## XI. ANEXOS

### ANEXO 01

#### DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

**Tabla 01. Estrategia de búsqueda en PubMed**

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		28 de marzo de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta 11 de abril de 2025	
<b>Concepto</b>	<b>N.º</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	(Cystic Fibrosis [MH] OR "Cystic Fibrosis" [TIAB] OR Fibrosis, Cystic [OT] OR Mucoviscidosis [TIAB] OR "Pulmonary Cystic Fibrosis" [TIAB] OR Cystic Fibrosis, Pulmonary [OT])	60 167
Intervención / Comparación	2	Ivacaftor [ALL] OR N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide [ALL] OR 3-quinolinecarboxamide, N-(2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo- [ALL] OR VX-770 [ALL] OR Kalydeco [ALL]	1 862
Tipo de estudio	3	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])	6 761 798
Final	4	#1 AND #2 AND #3	1 035

**Tabla 02. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library**

<b>Base de datos</b>	Cochrane Library
<b>Plataforma</b>	Cochrane Library

<b>Fecha de búsqueda</b>		11 de abril de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta 11 de abril de 2025	
<b>Concepto</b>	<b>N.º</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	([mh "Cystic Fibrosis"] OR "Cystic Fibrosis":ti,ab OR "Fibrosis, Cystic":kw OR Mucoviscidosis:ti,ab OR "Pulmonary Cystic Fibrosis":ti,ab OR "Cystic Fibrosis, Pulmonary":kw)	6 394
Intervención / Comparación	2	Ivacaftor OR VX-770 OR Kalydeco	558
Final	3	#1 AND #2	445

**Tabla 03. Estrategia de búsqueda en EMBASE**

<b>Base de datos</b>		EMBASE	
<b>Plataforma</b>		EMBASE	
<b>Fecha de búsqueda</b>		11 de abril de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Inicio de los tiempos al 11 abril del 2025	
<b>Concepto</b>	<b>N.º</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	('Cystic Fibrosis'/exp OR 'Cystic Fibrosis':ti,ab OR 'Fibrosis, Cystic':kw OR Mucoviscidosis:ti,ab OR 'Pulmonary Cystic Fibrosis':ti,ab OR 'Cystic Fibrosis, Pulmonary':kw)	117 226
Intervención / Comparación	2	('ivacaftor'/exp OR ivacaftor OR 'n 2,4 bis1,1 dimethylethyl 5 hydroxyphenyl 4 oxo 1,4 dihydroquinoline 3 carboxamide' OR '3-quinolinecarboxamide, n-') AND '2,4 bis1,1 dimethylethyl 5 hydroxyphenyl' AND '1,4 dihydro 4 oxo' OR 'vx 770'/exp OR 'vx 770' OR 'kalydeco'/exp OR kalydeco	4 002
Tipo de estudio	3	((clinical:ti,ab AND trial:ti,ab) OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*:ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use':lnk)	2 799 184
Final	3	#1 AND #2 AND #3	705

**Tabla 04. Estrategia de búsqueda en LILACS**

<b>Base de datos</b>		LILACS	
<b>Plataforma</b>		Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )	
<b>Fecha de búsqueda</b>		11 de abril de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 11 de abril de 2025	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población /intervención	1	"fibrosis quística" AND ivacaftor	16

## ANEXO 02

## ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Termino de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Cystic Fibrosis	1	0	No se excluyó
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Cystic Fibrosis	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (portal.guiasalud.es)	Fibrosis quística	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Microangiopatías Trombóticas Síndrome Hemolítico Urémico Atípico	0	0	

**ANEXO 03**  
**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA**  
**SANITARIA**

<b>Repositorio</b>	<b>Término de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
BRISA (Base Regional de Informes de evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	Ivacaftor	1	0	No corresponde a la condición clínica del pacientes
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Ivacaftor	1	0	No corresponde a la condición clínica del pacientes
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Ivacaftor	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Ivacaftor	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	Ivacaftor	0	0	
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Ivacaftor	0	0	
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	Ivacaftor	0	0	
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud-CONITEC	Ivacaftor	0	0	
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	Ivacaftor	0	0	



Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud de Investigación (IETSI), Perú	Ivacaftor	1	0	No corresponde a la tecnología específica
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Ivacaftor	0	0	

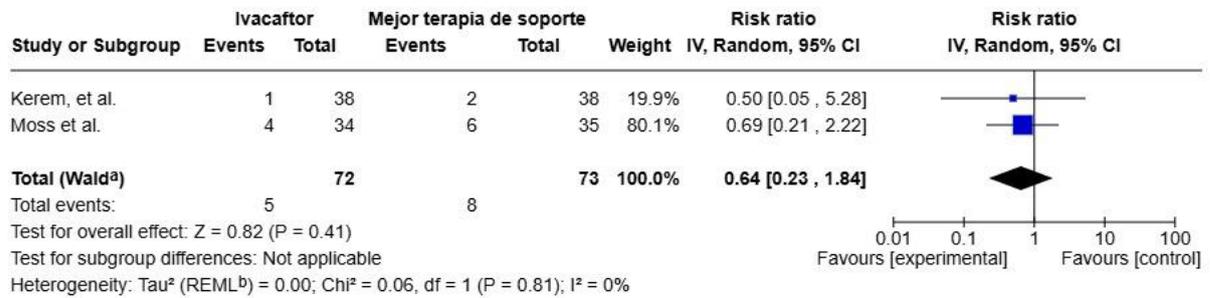
**ANEXO 04**

**MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO**

<b>Autor/ Año</b>	<b>Título</b>	<b>Razón de exclusión</b>
Terlizzi V, 2023	Clinical Consequences and Functional Impact of the Rare S737F CFTR Variant and Its Responsiveness to CFTR Modulators	No evalúa los desenlaces de interés
Bailey J, 2021	Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review	Revisión sistemática que, en uno de sus análisis, evalúa la eficacia de Ivacaftor, incorporando un único ensayo clínico aleatorizado previamente considerado en esta evaluación.
Gramegna N, 2020	From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis	Revisión sistemática que, en uno de sus análisis, evalúa la eficacia de Ivacaftor, incorporando un único ensayo clínico aleatorizado previamente considerado en esta evaluación.
Nick J, 2020	In vivo and in vitro ivacaftor response in cystic fibrosis patients with residual CFTR function: N-of-1 studies. NCT01784419.	Ensayo clínico aleatorizado de fase 2, realizado en una población heterogénea compuesta por siete pacientes, entre los cuales solo uno correspondía a un paciente pediátrico que presentó la mutación de interés.
Skilton M, 2019	Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis	Revisión sistemática que, en uno de sus análisis, evalúa la eficacia de Ivacaftor en pacientes con al menos una mutación de clase IV, incorporando un único ensayo clínico aleatorizado previamente considerado en esta evaluación.

**ANEXO 05**

**METAANÁLISIS PARA EL DESENLACE DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS**



**Footnotes**

<sup>a</sup>CI calculated by Wald-type method.

<sup>b</sup>Tau<sup>2</sup> calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.