

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/56/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) asociado a ivacaftor (Kalydeco®) en el tratamiento de la fibrosis quística

Fecha de publicación: 11 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica y progresiva, de origen genético, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones (el término actual es “variantes patogénicas”, sin embargo el término mutaciones está más extendido y es el que aparece en la mayoría de las publicaciones científicas) en el gen *CFTR*, de la traducción del inglés de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (pCFTR)^{1,2}, que se localiza en el brazo largo del cromosoma 7³. La pCFTR actúa como un canal de cloro dependiente de AMPc, y se ubica en la membrana apical de las células epiteliales de las vías respiratorias, glándulas sudoríparas, tubo digestivo, hígado y vías biliares y aparato reproductor masculino, entre otros órganos y sistemas. Su disfunción conduce a un transporte alterado de cloro, sodio, bicarbonato y agua, que da lugar a secreciones viscosas y espesas en el sistema respiratorio, pérdida de función pancreática exocrina, alteración en la absorción intestinal, disfunción reproductiva y concentración elevada de cloro en el sudor, entre otras manifestaciones^{4,5}.

La manifestación más frecuente de la enfermedad es la insuficiencia pancreática (IP) exocrina, que se produce aproximadamente en el 85-90% de los casos, pero es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave la primera causa de morbilidad en las personas con FQ (pcFQ)^{1,2}. La FQ se diagnostica cuando se combinan dos de los siguientes criterios: síntomas clínicos consistentes con FQ, en al menos un órgano o sistema en donde se expresa la pCFTR, o por cribado neonatal (CN) positivo o test genético en hermanos de la pcFQ y evidencia de disfunción de la pCFTR: cloro elevado en el sudor ≥ 60 mEq/L, presencia de dos mutaciones causantes de enfermedad en el gen *CFTR*, una en cada alelo parental, o diferencia anormal del potencial nasal⁶. Se calcula que 1 de cada 37 personas puede ser portadora de una mutación en el gen *CFTR*⁷. La media de edad de diagnóstico en España en el momento actual, gracias al CN, se sitúa alrededor de los 4 meses de vida⁸.

Las mutaciones del gen *CFTR* se han agrupado en siete clases (I-VII), según el mecanismo dominante por el que se produce la disfunción de la pCFTR^{1,2,9-11}:

- Clase I, dan lugar a defectos graves en la síntesis de la pCFTR, ya que, debido a la presencia de un codón de

parada, no se transcribe el ADN a ARNm, o se traduce el ARNm en una proteína truncada no funcionante.

- Clase II, conducen a una alteración del plegamiento y el transporte de la proteína hacia la membrana apical, causando una grave reducción del número de las pCFTR expresadas en la membrana apical celular, así como una alteración de su función.

- Clase III, provocan una disminución de la probabilidad de la apertura del canal de cloro de la pCFTR.

- Clase IV, afectan a la conductancia total del cloro a través de la pCFTR.

-Clase V, reducen la cantidad de canales funcionalmente normales.

- Clase VI, reducen la estabilidad de la pCFTR en la membrana apical, por lo que es rápidamente degradada.

- Clase VII (también llamada Ib), no se sintetiza el ARNm, por lo que casi no se sintetiza pCFTR.

Las mutaciones de clase I, II, III, VI y VII suelen dar lugar a una actividad de la pCFTR escasa o nula, por lo que se suelen acompañar de una expresión fenotípica de FQ “clásica” con IP y enfermedad multiorgánica grave. Sin embargo, las mutaciones de clase IV y V suelen conservar una función residual de la pCFTR, y se suelen asociar a un fenotipo de enfermedad menos grave, normalmente sin presencia de IP exocrina.

La mutación más prevalente en la FQ es la *p.Phe508del* (en la nomenclatura antigua F508del), mutación de clase II y que está presente, en al menos un alelo, en hasta el 90% de las pcFQ a nivel global^{2,12}, en el 81,1% en Europa⁷ y en hasta el 76% de las pcFQ en España⁸. Esta mutación evita que la mayoría de pCFTR alcance la superficie celular, lo que produce un transporte de cloro muy escaso. Las pcFQ homocigotas para esta mutación, suelen presentar una forma grave de FQ.

Otra forma de clasificar las mutaciones es por la cantidad total de cloro excretada por la pCFTR mutada; de forma que se establecen los siguientes tipos de mutaciones: a) mutaciones de función residual (FR), que dan lugar a una reducción modesta del transporte de cloro mediado por pCFTR, (se consideran comparables a las de clase IV, V); y b) mutaciones de función mínima (FM), en las que no se produce pCFTR o en muy escasa cantidad, por lo que la

excreción de cloro es mínima (comparables a las de clase I, II, VI y VII); y c) mutaciones de apertura/activación de canal o *gating* (de su traducción en inglés) (G), en las que el defecto primario de pCFTR es la baja probabilidad de apertura del canal en comparación con la pCFTR normal (comparables a las de FM), se suele acompañar de una excreción muy baja de cloro y de síntomas graves de FQ en varios órganos o sistemas^{2,13}.

Algunas mutaciones pueden afectar a la función de la pCFTR mediante múltiples defectos moleculares. El ejemplo más claro es el de la mutación *p.Phe508del*, clasificada como de clase II, que también presenta un defecto de apertura/activación de canal, característico de las mutaciones de la clase III, así como una estabilidad reducida en la membrana plasmática, típica de las mutaciones de la clase VI¹⁴.

De acuerdo con este último sistema de clasificación, se pueden describir cuatro poblaciones en las pcFQ con una mutación *p.Phe508del*, en al menos un alelo:

- Homocigotos para *p.Phe508del*: genotipo F/F.
- Heterocigotos para *p.Phe508del* y una mutación de FM: genotipo F/FM.
- Heterocigotos para *p.Phe508del* y una mutación de apertura/activación de canal: genotipo F/G.
- Heterocigotos para *p.Phe508del* y una mutación de FR: genotipo F/FR.

En la práctica clínica es muy importante el genotipo de la pcFQ, sobre todo de cara al empleo de la medicación moduladora de pCFTR, aunque no es lo único que determina la evolución de la enfermedad. Al tratarse de una enfermedad recesiva, la expresión fenotípica de la misma es muy variable, incluso en personas con el mismo genotipo, dada la influencia de factores ambientales y genes modificadores sobre el curso de la enfermedad^{1,2}.

La incidencia y la prevalencia de la FQ varían entre grupos raciales; siendo mucho más frecuente entre las poblaciones caucásicas de Norteamérica y Europa que en las poblaciones asiáticas y africanas^{1,2}. La prevalencia de la FQ es inferior a 1 caso por cada 10.000 habitantes en la Unión Europea (UE). Se calcula que, aproximadamente, hay un total de 42.000 pcFQ en la UE (excluyendo los datos de Rusia, Turquía e Israel). La edad media en la UE de las pcFQ es de 18,5 años (con un rango desde el diagnóstico postnatal hasta 88,4 años)⁷. En España, en el último registro español de pcFQ, publicado en julio de 2021 y correspondiente al año 2018, se contabilizaron un total de 2.439 pcFQ, de las cuales al final de ese año estaban en seguimiento 2.192. Del total de pcFQ, hay 1.469 (60,2%) que tienen 12 años o más y son portadores, en al menos un alelo, de la mutación *p.Phe508del*⁸.

Las pcFQ tienen una importante carga de la enfermedad, con un deterioro físico y pulmonar que, junto con las complicaciones asociadas, como la enfermedad hepática (EHRFQ) o la diabetes relacionada con FQ (DRFQ) contribuyen a la progresiva discapacidad, a la disminución de la calidad de vida (CdV) y a elevadas tasas de muerte prematura^{1,2,15}. La edad media de muerte de un paciente con FQ era, aproximadamente, de 31 años en 2018 y la

edad mediana de supervivencia predicha en el futuro es de 47,4 (IC95%; 44,2-50,3) años, sin tener en cuenta el impacto potencial de las nuevas medicaciones moduladoras de la pCFTR^{1,2,15}. No obstante, algún modelo proyecta que más de la mitad de los recién nacidos en 2018 y de las pcFQ de más de 30 años podrían vivir, al menos, hasta su quinta década de vida, teniendo en cuenta la aparición de la terapia moduladora de la pCFTR¹⁶.

El principal objetivo del tratamiento es mantener o mejorar la enfermedad pulmonar¹⁷⁻³², ya que tiene un gran impacto sobre la supervivencia³³⁻³⁸. Se ha comprobado que, en las pcFQ tras el nacimiento, ya está presente el círculo vicioso de infección-inflamación-obstrucción, lo que da lugar a que la alteración pulmonar estructural esté presente en los primeros años de vida^{39,40}; pudiendo ser irreversible, incluso, a los dos años⁴¹; lo cual impacta muy negativamente sobre la función pulmonar (FP)^{42,43}. A pesar del diagnóstico precoz, la mayoría de las pcFQ presentan alguna infección bacteriana crónica en los primeros años de vida⁴⁴, lo cual da lugar de forma recurrente a las llamadas exacerbaciones pulmonares (ExP) que requieren tratamiento antibiótico y deterioran la FP^{21,45}.

Los tratamientos disponibles para la FQ se pueden clasificar en dos grupos, terapias para los síntomas, complicaciones y comorbilidades de la enfermedad (antibióticos, mucolíticos, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, suplementos nutricionales y fisioterapia respiratoria, entre otros) y fármacos moduladores de pCFTR cuyo objetivo es corregir la causa latente de la FQ. Se recomienda la administración simultánea de ambos tipos de tratamiento para mantener y mejorar la FP, reducir el riesgo de infección bronquial, mejorar el estado nutricional, disminuir ExP y mejorar la CdV; y con ello aumentar la supervivencia de las pcFQ^{2,46-49}.

En el momento actual, los moduladores de la pCFTR disponibles se dividen en potenciadores, como ivacaftor (IVA), que incrementa la probabilidad de apertura/activación del canal de cloro; y los correctores lumacaftor (LUM), tezacaftor (TEZ) y elexacaftor (ELX), que facilitan el procesamiento y el transporte de la proteína a la membrana apical celular, aumentando la cantidad de pCFTR en la superficie celular.

Actualmente, hay 4 medicamentos moduladores de la pCFTR autorizados por la EMA: Kalydeco® (IVA) para mayores de 4 meses⁵⁰, Orkambi® (LUM/IVA) para mayores de 2 años⁵¹, Symkevi® (TEZ/IVA) para mayores de 6 años⁵² y Kaftrio® (ELX/TEZ/IVA) para mayores de 6 años¹⁵; en la UE las dos últimas en tratamiento combinado con Kalydeco® (IVA). Cada una de las medicaciones descritas está aprobada para pcFQ y mutaciones concretas, de forma que no todas las terapias moduladoras aprobadas están indicadas para todos los genotipos de CFTR^{46-49, 53-55}.

En la Tabla 1 del Anexo, se muestran las características principales de los fármacos moduladores de pCFTR aprobados en UE.

ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (KAFTRIO®) EN TERAPIA COMBINADA CON IVACAFTOR (KALYDECO®)

La indicación inicial autorizada por la EMA en julio de 2020 para elexacافتور/tezacافتور/ivacافتور (ELX/TEZ/IVA, Kaftrio® en la UE), en combinación con ivacافتور (IVA, Kalydeco®), fue para el tratamiento de pcFQ de 12 años de edad o mayores, homocigotas para la mutación *p.Phe508del* en el gen CFTR (genotipo F/F) o heterocigóticas para esta mutación asociada a una mutación de FM (genotipo F/FM)⁵⁶. Posteriormente, en marzo de 2021, se amplió la indicación con la misma pauta combinada con IVA, para el tratamiento de pcFQ de 12 años de edad o mayores con, al menos, una mutación *p.Phe508del* en el gen CFTR, lo que supone una ampliación de indicación también para los genotipos F/G y F/FR⁵⁷. En noviembre de 2021, se ha ampliado la indicación para incluir a pacientes desde los 6 años de edad¹⁵. Si bien, el presente IPT expone únicamente los resultados de los estudios realizados en pacientes desde los 12 años de edad. Con esta extensión, la indicación completa sería: *Kaftrio® está indicado en una pauta de administración combinada con ivacافتور para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad o mayores con al menos una mutación p.Phe508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).*

La posología recomendada para pcFQ \geq de 12 años es de dos comprimidos de Kaftrio® (ELX 100 mg/ TEZ 50 mg/ IVA 75 mg, cada uno) por la mañana, y un comprimido de Kalydeco® (IVA, 150 mg) por la noche, por vía oral, con un intervalo de 12 horas, aproximadamente. La administración de ambos comprimidos debe hacerse con la ingesta de una comida rica en grasas y deben ingerirse enteros.

En administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., fluconazol, eritromicina, o verapamilo) o con inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), la dosis se debe reducir. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo⁵⁸.

El tratamiento debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el manejo de la FQ. Y se debe utilizar un método de genotipado exacto y validado para confirmar la presencia de, al menos, en un alelo de la mutación *p.Phe508del*. ELX/TEZ/IVA, Kaftrio®, es un medicamento huérfano para el tratamiento de la FQ¹⁵.

Farmacología

ELX y TEZ son correctores de la pCFTR que se unen a sitios diferentes de la misma, lo cual tiene un efecto aditivo para facilitar el procesamiento celular y el transporte de la pCFTR, incluyendo la *p.Phe508del* mutada a la superficie celular. Este proceso aumenta la cantidad de pCFTR en la membrana de la célula epitelial en comparación con cualquiera de estas dos moléculas por separado. El IVA potencia la probabilidad de apertura/activación del canal de

cloro de la pCFTR, cuando ya está en la superficie celular^{32,48}.

El efecto combinado de ELX/TEZ/IVA+IVA produce un aumento de la cantidad y mejora de la función de pCFTR mutada en la superficie celular, lo que da lugar a un aumento de la actividad y del transporte de cloro a través de la misma, hidratando la superficie líquida del epitelio y mejorando el aclaramiento mucociliar. Con respecto a las mutaciones de CFTR no *p.Phe508del* en el segundo alelo, no está claro todavía si la combinación de ELX/TEZ/IVA+IVA también aumenta la cantidad de estas pCFTR mutadas en la superficie celular y/o si potencia la probabilidad de apertura/activación del canal de cloro, ni en qué medida lo hace⁵⁷.

Eficacia

Los datos de eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ proceden de tres estudios pivotaes, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase 3 (estudios 102, 103 y 104)^{15,59,60}, de un ECA de fase 3b (estudio 109)⁶¹ y de dos estudios de extensión (estudios 105 y 110) de 96 semanas de duración⁶².

Los criterios de inclusión clave comunes a todos los ECA incluyeron un flujo espiratorio forzado en el primer segundo, calculado sobre el porcentaje del predicho para su edad, talla y sexo (ppFEV₁) entre el 40% y el 90%, diagnóstico confirmado de FQ⁶³, enfermedad clínicamente estable de forma previa a la primera dosis del fármaco y edad \geq 12 años.

Los criterios de exclusión para los estudios pivotaes 102, 103 y 104, y para el estudio 109, también fueron comunes:

- infección pulmonar con microorganismos multirresistentes como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, entre otros, que se suelen asociar a un deterioro más rápido de la FP;
- pruebas de función hepática \geq 3 veces el límite superior de normalidad (LSN) [alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) o gamma-glutamil transferasa (GGT)];
- bilirrubina total \geq 2 veces el LSN;
- hemoglobina $<$ 10 g/dL;
- función renal anormal definida por una tasa de filtración glomerular \leq 50 mL/min/1,73 m², para \geq 18 años, y \leq 45 mL/min/1,73 m², para pacientes entre 12 a 17 años;
- trasplante de órgano sólido o hematológico;
- infección respiratoria aguda superior o inferior, ExP activa o cambios en la terapia (incluidos los antibióticos) por enfermedad sinopulmonar en los 28 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio en el estudio 102, o antes de la primera dosis de la medicación comparadora, TEZ/IVA+IVA en el periodo de

prealeatorización (*run in*) (día -28) en el estudio 103 y 109, o antes de TEZ/IVA+IVA o IVA en monoterapia en el periodo de prealeatorización (*run in*) (día -28) en el estudio 104.

En todos los estudios, los participantes continuaron tomando sus tratamientos para la FQ (p. ej., broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa o solución salina hipertónica, entre otros), pero suspendieron los tratamientos moduladores de la pCFTR que estuvieran tomando, excepto los medicamentos del estudio.

Respecto a las variables de eficacia utilizadas, la principal para todos los estudios confirmatorios fue el cambio respecto al basal del ppFEV₁. Otras variables fueron: la concentración de cloro en sudor (cCl) como indicador de la actividad de la pCFTR; el cuestionario revisado de FQ (CFQ-R) se usó para evaluar el impacto del medicamento a estudio en los síntomas respiratorios referidos por el paciente en el dominio respiratorio (DR; DR-CFQ-R). Otros dominios incluidos en el CFQ-R, que miden otros aspectos relacionados con la CdV, no se incluyeron en el análisis de los estudios pivotaes, pero sí en el estudio 109. Adicionalmente, únicamente en uno de los estudios pivotaes (estudio 102) se estudió el índice de masa corporal (IMC), para la valoración del estado nutricional, variable que también se estudió en el estudio 109, y el número de ExP.

Las ExP se definen como un deterioro clínico del estado respiratorio, que requiere la introducción en el tratamiento de un antibiótico (intravenoso, inhalado u oral)^{21,45,64}, asociado a 4 o más de los siguientes signos o síntomas: cambio en el esputo; hemoptisis nueva o aumentada; aumento de la tos; aumento de la disnea; malestar, fatiga o letargia; temperatura superior a 38 °C; anorexia o pérdida de peso; dolor o sensibilidad en los senos paranasales; cambio en la secreción sinusal; cambio en el examen físico del tórax; disminución de la ppFEV₁ como mínimo de un 10% o cambios radiográficos indicativos de infección pulmonar.

En el análisis de seguridad, en caso de toxicidad, no se permitía la reducción de la dosis, pero sí la interrupción del tratamiento.

El análisis de eficacia se realizó mediante un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM, de su traducción del inglés, *Mixed-effects Model for Repeated Measures*). La población del análisis de eficacia corresponde a todas las pcFQ aleatorizadas con las mutaciones del alelo *CFTR* previstas y que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio: población con intención de tratar (FAS, por sus siglas en inglés).

Los pacientes de los estudios 102, 103 y 104 fueron elegibles para pasar a un estudio de extensión abierto de 96 semanas de duración (los del 102 y 103, al estudio 105; y los del estudio 104, al estudio 110) que siguen actualmente en marcha.

Se pasa a describir los estudios de eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA por genotipo.

Eficacia en personas con FQ y genotipo F/FM

Estudio VX17-445-102. Evaluación de la eficacia y seguridad de la terapia combinada VX-445 en personas con fibrosis quística heterocigotas para la mutación *p.Phe508del* y una mutación de función mínima (genotipo F/FM)^{32,56,60} (EudraCT: 2018-000183-28; *clinicaltrials.gov*: NCT03525444)

Se trata de un ECA multicéntrico, doble ciego y controlado, fase 3, de ELX/TEZ/IVA+IVA comparado con placebo de 24 semanas de duración, en pacientes con genotipo F/FM.

Se consideraron mutaciones de FM las que, basadas en test *in vitro*, cumplían los criterios siguientes: transporte basal de cloro <10% de la pCFTR *wildtype* y un incremento en el transporte de cloruro de <10% sobre el basal después de tratamiento con TEZ, IVA o TEZ/IVA. Además, dichas mutaciones combinadas con la mutación *p.Phe508del* en el otro alelo debían mostrar evidencia de gravedad clínica definida como media de cloro en sudor > 86 mEq/L y prevalencia de IP >50%³².

La variable principal del estudio fue el cambio absoluto medio en el ppFEV₁ desde el valor basal hasta la semana 24. Las variables secundarias valoradas hasta la semana 24 fueron, la cCl, el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación del DR para la encuesta CFQ-R (DR-CFQ-R)^{65,66}, el cambio absoluto IMC y el número de ExP.

Se calculó el tamaño de la muestra adecuado para determinar una diferencia del 5% en la variable primaria y una probabilidad del 80% de determinar una reducción del 40% en las ExP del grupo estudio respecto al placebo. La aleatorización se estratificó por sexo (hombre vs. mujer), edad (<18 vs. ≥18 años) y ppFEV₁ (<70% vs. ≥70%) medida durante el periodo de pretratamiento.

Un total de 403 pacientes de ≥12 años fueron aleatorizados (1:1) a recibir ELX/TEZ/IVA+IVA (n=200) o placebo (n=203). La edad media de las pcFQ incluidas fue de 26,2 años y el ppFEV₁ medio basal fue del 61,4% (intervalo: 32,3%-97,1%). Los medicamentos concomitantes más frecuentes, tanto continuación de tratamiento como tratamientos nuevos, fueron los habituales para el tratamiento de la FQ. En este estudio, tres antibióticos se utilizaron con más frecuencia en el grupo placebo: tobramicina (55,7% vs. 39%), ciprofloxacino (35% vs. 16%) y trimetoprim-sulfametoxazol (26,1% vs. 17,0%).

Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la Tabla 2 del anexo.

Respecto a la variable principal, ppFEV₁, el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA, en comparación con placebo, dio lugar a una mejoría absoluta del 13,8% (IC 95%: 12,1-15,4; p < 0,001) en el ppFEV₁ en la semana 4 y del 14,3% (IC 95%: 12,7- 15,8; p < 0,001) en la semana 24. La mejoría media en el ppFEV₁ se observó ya en la primera evaluación el día 15 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas.

Se observó una mejora estadísticamente significativa, en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA, en relación con placebo en la diferencia absoluta de la cCl en la semana 24, con una diferencia media de -41,8 mEq/L (IC 95%: -44,4; -39,3; p < 0,0001); en la puntuación del DR-CFQ-R de 20,2 puntos

(IC 95%: 17,5- 23; $p < 0,0001$) y en el IMC, con una diferencia media de 1,04 Kg/m² (IC 95%: 0,85-1,23; $p < 0,0001$) desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con el grupo placebo.

La tasa de ExP fue un 63% menor en el grupo experimental que en el grupo de placebo (RR = 0,37; IC 95%: 0,25-0,55). La proporción de participantes que permanecieron libres de ExP fue significativamente mayor en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA que en el grupo control hasta la semana 24.

El análisis de subgrupos mostró que la diferencia de tratamiento fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. Se observó un aumento en el ppFEV₁ independientemente de la edad, del valor del ppFEV₁ basal, del sexo y la región geográfica. Del mismo modo, la diferencia entre los grupos de tratamiento fue consistente en aquellos pacientes con mutaciones de clase I, mutaciones sin sentido o variantes de delección en el marco o cambio de sentido y en aquellos con enfermedad pulmona avanzada (ppFEV₁ < 40%) que entraron en el estudio, a pesar de ser criterio de exclusión.

Eficacia en personas con FQ y genotipo F/F

Estudio VX17-445-103. *Evaluación de la eficacia y seguridad de la combinación VX445 en personas con fibrosis quística homocigotas para la mutación p.Phe508del (genotipo F/F)*^{56,57,59} (EudraCT: 2018-000184-89; clinicaltrials.gov: NCT03525548)

Se trata de un ECA de fase 3, multicéntrico, doble ciego, en el que se comparó ELX/TEZ/IVA+IVA respecto a TEZ/IVA+IVA, de 4 semanas de duración en pcFQ con genotipo F/F.

Los pacientes podían estar en tratamiento con moduladores de pCFTR, pero debían interrumpir el tratamiento al inicio del periodo de prealeatorización con TEZ/IVA+IVA.

La variable principal de eficacia fue el cambio absoluto medio en el ppFEV₁ desde el valor basal hasta la semana 4 del periodo de tratamiento doble ciego. Las variables secundarias fueron el cambio absoluto respecto al valor basal de la cCl_s y en las puntuaciones del DR-CFQ-R en la semana 4.

Se calculó el tamaño muestral con una potencia del 93% para detectar una diferencia del 5% en la variable principal, con una alfa bilateral de 0,05. La estratificación de la aleatorización coincide con la realizada en el estudio 102, excluyendo el género de los pacientes.

Un total de 107 pacientes recibieron TEZ/IVA+IVA durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizados a recibir ELX/TEZ/IVA+IVA (n=55), o TEZ/IVA+IVA (n=52), durante un periodo de tratamiento doble ciego de 4 semanas.

Las características demográficas y basales, en general, estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La edad media de los participantes incluidos fue de 28,4 años y el ppFEV₁ medio basal, tras el periodo de preinclusión fue del 60,9% (intervalo: 35,0%-89,0%).

Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la Tabla 3 del anexo.

El tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA, en comparación con TEZ/IVA+IVA produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppFEV₁ de 10,0 puntos porcentuales a las 4 semanas (IC 95%: 7,4-12,6; $p < 0,0001$). La diferencia entre el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con TEZ/IVA + IVA para las variables secundarias en la semana 4 fue de -45,1 mEq/L (IC 95%: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$) para la cCl_s y de 17,4 (IC 95%: 11,8-23,0; $p < 0,0001$) para la puntuación del DR-CFQ-R.

El análisis de subgrupos mostró que la diferencia de tratamiento fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. Se observó un aumento en el ppFEV₁ independientemente de la edad, del sexo, del ppFEV₁ basal y de la región geográfica.

Estudio VX18-445-109. *Evaluación de la eficacia y seguridad de ELX/TEZ/IVA+IVA vs. TEZ/IVA+IVA en personas con fibrosis quística homocigotas para la mutación p.Phe508del. El estudio fue de 24 semanas multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, fase 3b*^{61,67} (EudraCT: 2019-001735-31; clinicaltrials.gov: NCT04105972)

Se trata de un ECA de fase 3b, multicéntrico, doble ciego, en el que se comparó ELX/TEZ/IVA+IVA respecto a TEZ/IVA+IVA durante 24 semanas en pcFQ con genotipo F/F mayores de 12 años y con los mismos criterios de selección que el estudio 103. Los pacientes podían estar en tratamiento con moduladores de CFTR, pero debían interrumpir el tratamiento al inicio del periodo de prealeatorización con TEZ/IVA+IVA.

El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R desde el punto de partida (es decir, al final del periodo de rodaje con TEZ/IVA+IVA) hasta la semana 24 incluida.

Las variables secundarias fueron el cambio absoluto respecto al valor basal del ppFEV₁, de la cCl_s y de las variables no respiratorias del CFQ-R en la semana 24.

El ensayo fue diseñado para demostrar superioridad. Se esperaba que una muestra de 158 participantes tuviera aproximadamente 90% de potencia para detectar una diferencia de tratamiento entre grupos de 10 puntos para el criterio de valoración primario, cambio absoluto desde el inicio en la puntuación del dominio respiratorio del DR-CFQ-R hasta la semana 24 inclusive, según una prueba *t* de dos caras y dos muestras con un nivel de significación de 0,05, y asumiendo una tasa de abandono del 10%.

Un total de 175 participantes recibieron TEZ/IVA+IVA durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizados a recibir ELX/TEZ/IVA+IVA (n=87), o TEZ/IVA+IVA (n=88), durante un periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas. De los 175 pacientes que iniciaron el tratamiento, 3 (1,7%) interrumpieron el tratamiento antes del final del periodo de tratamiento debido a un acontecimiento adverso (AA).

Las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio, incluida la edad, el ppFEV₁ y los parámetros

nutricionales, fueron, por lo general, similares en ambos grupos de tratamiento. La edad media de los participantes incluidos fue de 27,8 años y la puntuación del DR-CFQ-R tras el periodo de preinclusión fue de 72,2 puntos.

Desde el inicio hasta la semana 24 inclusive, se produjo una mejoría estadísticamente significativa del DR-CFQ-R de 15,9 puntos (IC 95%; 11,7 -20,1; $p < 0,0001$). En el estudio de las variables secundarias, se produjo una mejoría estadísticamente significativa del ppFEV₁ de 10,2 puntos porcentuales (IC 95%; 8,2 a 12,1; $p < 0,0001$), de la cCl_s de -42,8 mEq/L (IC 95%; -46,2 a -39,3; $p < 0,0001$). El análisis de subgrupos mostró que la diferencia de tratamiento fue consistente en todos los subgrupos preespecificados.

Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la Tabla 4 del anexo.

Eficacia en personas con FQ y genotipo F/G y F/FR

Estudio VX18-445-104. *Evaluación de la eficacia y seguridad de la terapia combinada ELX/TEZ/IVA+IVA en personas con fibrosis quística heterocigotas para la mutación p.Phe508del y con una mutación en el segundo alelo de defecto de apertura/activación del canal (gating) o de función residual de CFTR (genotipos F/G y F/FR)*^{15,68,69} (EudraCT: 2018-002835-76; *clinicaltrials.gov*: NCT04058353)

Se trata de un ECA de fase 3, doble ciego, multicéntrico, controlado de ELX/TEZ/IVA+IVA comparado con IVA o TEZ/IVA+IVA, de grupos paralelos, de 8 semanas de duración. El estudio incluyó pcFQ heterocigotas para la mutación p.Phe508del y con una mutación de apertura/activación del canal (F/G) o de actividad residual (FR) de CFTR en el segundo alelo. Los criterios clave de inclusión y exclusión, la medicación concomitante que se podía emplear, el régimen posológico y las instrucciones de administración de los moduladores empleados fueron los mismos que se usaron en los estudios 102 y 103. Durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas, los pacientes recibieron IVA (si en el otro alelo tenían mutaciones G, genotipo F/G) o TEZ/IVA+IVA (si en el otro alelo tenían mutaciones de FR, genotipo F/FR) y, a continuación, fueron aleatorizados (1:1) al grupo ELX/TEZ/IVA+IVA (n=132) o continuaron recibiendo el tratamiento modulador del periodo de preinclusión (n=126).

La indicación con respecto a las mutaciones incluidas para IVA (Kalydeco®) y TEZ/IVA+IVA (Symkevi® + Kalydeco®) difieren entre la UE y EE.UU. Se incluyeron en el estudio pcFQ con mutaciones que aparecían en las listas regionales de las mismas, tanto en la UE como en los EE.UU. Al final, sólo se reclutó una pcFQ que portaba una mutación que no estaba aprobada en la UE, pero sí en EE.UU. Se trata de la mutación de FR, R347H, y la pcFQ portadora de esta mutación fue asignada al grupo control. De los 258 pacientes, 253 pacientes completaron el estudio.

El objetivo primario era evaluar la eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ heterocigotas para p.Phe508del y una mutación de gating o función residual (genotipos F/G o F/FR). Los objetivos secundarios fueron la evaluación de la seguridad y la farmacodinamia.

La variable principal fue el cambio absoluto medio en el ppFEV₁ desde el valor basal hasta la semana 8 para el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA (diferencia intragrupo). Las variables secundarias fueron: cambio absoluto en el ppFEV₁ respecto al comparador, el cambio absoluto en la cCl_s, de la puntuación del DR-CFQ-R y del IMC desde el inicio hasta la semana 8 para el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo de control.

El tamaño de la muestra se calculó para permitir una potencia de > 99% para determinar una diferencia de un 3% entre los dos grupos (nivel de significación de 0,05). La aleatorización se estratificó en función del grupo de comparación (comparador de IVA frente a comparador de TEZ/IVA+IVA), la ppFEV₁ determinada durante el periodo de rodaje (evaluación del día -14; <70 frente a ≥70) y el cCl_s determinado durante el periodo de rodaje (evaluación del día -14; <30 mEq/L frente a ≥30 mEq/L).

Los 258 pacientes fueron aleatorizados a los dos grupos de tratamiento. Las características demográficas y basales, en general, estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad media de los participantes incluidos fue de 37,7 años. El ppFEV₁ medio basal, tras el periodo de preinclusión, fue del 67,6% (intervalo: 29,7%-113,5%). El 63,2% de los pacientes presentaban un genotipo F/FR (comparador TEZ/IVA+IVA) y el 36,8% presentaba un genotipo F/G (comparador IVA).

Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la Tabla 5 del anexo.

El tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppFEV₁ desde el valor basal de 3,7 puntos porcentuales (IC 95%: 2,8 - 4,6; $p < 0,0001$).

En cuanto a las variables secundarias, el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA dio lugar a una mejora estadísticamente significativa del ppFEV₁ en comparación con el grupo de control, con una diferencia media de tratamiento de 3,5 puntos porcentuales (IC 95%: 2,2, - 4,7; $p < 0,0001$), una mejora estadísticamente significativa de la cCl_s hasta la semana 8, con un cambio absoluto medio del límite superior dentro del grupo con respecto al valor inicial de -22,3 mEq/L (IC 95%: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$) y una mejora estadísticamente significativa de la cCl_s hasta la semana 8 en comparación con el grupo de control, con una diferencia media del tratamiento dentro del grupo de -23,1 mEq/L (IC 95%: -26,1, -20,1; $p < 0,0001$).

Con respecto al DR-CFQ-R, el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA aumentó la puntuación del DR-CFQ-R hasta la semana 8, con un cambio absoluto medio dentro del grupo con respecto al inicio de 10,3 puntos (IC 95%: 8,0 - 12,7; $p < 0,0001$). También se observó un aumento de la puntuación DR-CFQ-R hasta la semana 8 en el grupo experimental en comparación con el grupo de control, con una diferencia media de 8,7 puntos (IC 95%: 5,3, - 12,1; $p < 0,0001$).

Resultados de eficacia del tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con IVA para el genotipo F/G:

La comparación entre grupos muestra un cambio favorable al grupo ELX/TEZ/IVA+IVA para el ppFEV₁ de 5,7 puntos porcentuales (IC 95%: 3,5 - 8,0; p < 0,0001), para la cCl_s de -20,0 mEq/L (IC 95%: -25,5 a -14,6; p < 0,0001) y para el DR-CFQ-R de 8,9 puntos (IC 95%: 3,8-14,0; p = 0,0008).

Estos resultados están descritos en la Tabla 6 del anexo.

Resultados de eficacia del tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con TEZ/IVA+IVA para el genotipo F/R:

La comparación entre grupos muestra un cambio favorable al grupo ELX/TEZ/IVA+IVA para el ppFEV₁ de 2,0 puntos porcentuales (IC 95%: 0,5 - 3,4; p nominal=0,0093), para la cCl_s de -24,8 mEq/L (IC 95%: -28,4 a -21,2; p nominal < 0,0001) y para el DR-CFQ-R de 8,5 puntos (IC 95%: 4,0 - 13,1; p nominal = 0,0003). Estos resultados están descritos en la Tabla 7 del anexo.

Los resultados de los análisis de los subgrupos preespecificados para el ppFEV₁ fueron en general coherentes con el resultado del análisis primario en la población total. Los pacientes del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA presentaron mejoras en el ppFEV₁, independientemente de la edad, sexo, grupo de comparación, FP basal, región geográfica y genotipo (F/G o F/R). Los resultados de los subgrupos de pacientes con genotipos F/G y F/R fueron consistentes con los resultados globales en las variables cCl_s y puntuación del DR-CFQ-R.

Estos resultados están descritos en la Tabla 7 del anexo.

Estudios de extensión

Estudio VX17-445-105. *Estudio de extensión, abierto, de 96 semanas para los participantes que completaron los estudios 102 y 103*^{15,62,69} (EudraCT: 2018-000185-11; Clinicaltrials.gov: NCT03525574)

Este estudio de fase 3, abierto evalúa la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo (96 semanas) de la terapia combinada ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ homocigotas (genotipo F/F) o heterocigotas (genotipo F/FM) que completaron los estudios 102 (n= 400) y 103 (n= 107). Se encuentra actualmente en curso y no hay resultados definitivos publicados; pero sí un análisis intermedio a las 24 semanas⁶². Los criterios de inclusión y exclusión y los datos demográficos fueron los mismos que los de los estudios 102 y 103.

El objetivo principal fue el análisis de seguridad, evaluada por los AA, valores del laboratorio clínico, signos vitales, electrocardiograma (ECG) y pulsioximetría. Las variables secundarias analizadas son las empleadas en los estudios pivotaes 102 y 103: ppFEV₁, cCl_s, DR-CFQ-R, IMC y ExP; las dos últimas no fueron estudiadas en el estudio 103, dada su corta duración (4 semanas). Los datos de análisis intermedio (a las 24 semanas) son para los que recibieron ELX/TEZ/IVA+IVA en estudio 103, un total de 28 semanas de tratamiento (4+24 semanas), y de 48 semanas (24+24 semanas) de tratamiento para los participantes con

genotipo F/FM que procedían del estudio 102 y recibieron ELX/TEZ/IVA+IVA.

Un total de 506 pacientes (población FAS) recibieron ELX/TEZ/IVA+IVA en este estudio (genotipo F/FM, n = 399; y genotipo F/F, n = 107). Los resultados disponibles hasta el momento muestran un mantenimiento de la seguridad de ELX/TEZ/IVA+IVA en los participantes incluidos en el brazo experimental y un beneficio comparable al observado en la fase controlada de los ensayos pivotaes en los participantes que habían sido aleatorizados al brazo control, sin que se hayan observado nuevos problemas de seguridad. Ver Figura 1 del anexo.

Con respecto a la variable ExP, para el grupo F/FM (n = 403) del estudio 102, la tasa estimada de eventos anuales de ExP del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA hasta las 48 semanas fue de 0,30 (IC 95%: 0,24-0,39). Este dato fue similar a la tasa estimada de eventos por año de 0,37 (IC 95%: 0,25-0,55) y probabilidad de supervivencia libre de acontecimientos de 0,842 (IC 95%: 0,783-0,886), obtenida a las 24 semanas en el estudio 102.

En el estudio 103, la variable de ExP no fue estudiada debido a la corta duración de la fase controlada del ensayo (4 semanas). En este sentido, para el grupo F/F a las 28 semanas, se estimó una tasa de eventos al año de 0,30 (IC 95%: 0,18-0,48) y una probabilidad de supervivencia libre de acontecimientos de 0,859 (IC 95%: 0,777-0,912).

Estudio VX18-445-110. *Estudio de extensión, abierto, de 96 semanas para los participantes que completaron el estudio 104*¹⁵ (EudraCT:2019-000833-37, clinicaltrials.gov: NCT04058366)

Se trata de un estudio de fase 3, abierto, que evalúa la seguridad y eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ heterocigotas para la mutación *p.Phe508del* y una mutación de apertura de canal (activación o *gating*) o una mutación de función residual (genotipos F/G y F/R, respectivamente); que habían completado la última visita del periodo de tratamiento de 8 semanas del estudio pivotal estudio 104 y que cumplían los criterios de elegibilidad. En este estudio de extensión todos los pacientes reciben ELX/TEZ/IVA+IVA durante 96 semanas. Actualmente está en curso y no hay resultados publicados.

Los datos de los subgrupos F/G y F/R se analizaron hasta la semana 8, para facilitar la comparación con los resultados del estudio 104. A fecha de 14 de diciembre de 2020, 251 participantes habían recibido al menos una dosis de ELX/TEZ/IVA+IVA en el estudio 110 (población FAS): 121 pertenecen al grupo control TEZ/IVA+IVA o IVA en monoterapia y 130 pertenecen al grupo tratamiento ELX/TEZ/IVA+IVA del estudio 104. De los 251 pacientes, 92 presentan genotipo F/G y 159 el genotipo F/R.

Los resultados sobre el ppFEV₁, la cCl_s y la puntuación del DR-CFQ-R obtenidos en las pcFQ del grupo control que pasaron a tratamiento activo fueron similares a los obtenidos por el grupo tratado con ELX/TEZ/IVA+IVA en el estudio 104. Asimismo, el beneficio se mantuvo en los pacientes tratados con ELX/TEZ/IV+ IVA en el estudio 104.

El segundo análisis se hizo sobre los datos por genotipo (F/FR o F/G) hasta la semana 24, con datos de los brazos de control y de tratamiento ELX/TEZ/IVA+IVA del estudio 104 agrupados para maximizar el tamaño de la muestra para cada genotipo. Se consideraron evaluables para el análisis, los genotipos de *CFTR* con 5 o más participantes.

Los resultados en la semana 24 muestran un mantenimiento de la eficacia con ELX/TEZ/IVA+IVA y se detallan para el genotipo F/G en la Tabla 8 y para F/FR en la Tabla 9 del anexo, respectivamente.

Estudios en vida real en pcFQ con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV₁ <40%) o en lista de trasplante pulmonar

Se han publicado estudios en vida real de pcFQ con, al menos una mutación *p.Phe508del*, que no participaron en ninguno de los ECA referidos, dado que no cumplían criterios de inclusión al tener una enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV₁<40%) o estar en lista de trasplante pulmonar o en situación de ser incluidos en lista de trasplante en los siguientes 3 meses, que recibieron en vida real ELX/TEZ/IVA+IVA.

Estudio en vida real de pcFQ con enfermedad pulmonar avanzada que han sido tratados con ELX/TEZ/IVA+IVA⁷⁰

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que participaron las 47 unidades de FQ de Francia. Se incluyeron pcFQ \geq 12 años de edad con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV₁<40%) que fueron tratados con ELX/TEZ/IVA+IVA durante 9 meses (de diciembre 2019 hasta agosto de 2020). Las características clínicas se recogieron al inicio y a los 1 y 3 meses. La seguridad y la eficacia se evaluó en septiembre de 2020.

Desde el 24 de diciembre de 2019 hasta el 7 de agosto de 2020, un total de 245 pacientes (incluidos 228 adultos) iniciaron el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA en Francia. Al inicio, 186 de ellos (76%) nunca habían sido tratados con un modulador pCFTR. En el momento de la extracción de datos, el 7 de septiembre de 2020, la mediana del tiempo de seguimiento tras el inicio fue de 84 (70-104) días, con un mínimo de 16 días y un máximo de 209 días. De los 245 pacientes incluidos en el estudio, 7 no habían tenido una visita de seguimiento en el momento de la extracción de datos y 2 habían recibido un trasplante poco tiempo después del inicio; por tanto, los análisis comparativos se realizaron sobre 236 pacientes.

Se inició tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA en 245 pcFQ con una mediana ppFEV₁ de 29 (24-34) en puntos porcentuales. La media del incremento del ppFEV₁ en valor absoluto fue de 15,1 (IC 95%; 13,8-16,4; p< 0,0001), y la media de incremento de peso fue de 14,2 Kg (IC 95%; 13,9-14,6; p< 0,0001). El número de pcFQ que requirieron oxígeno a largo plazo, ventilación no invasiva y/o alimentación por sonda enteral disminuyó en un 50%, 30% y 50%, respectivamente (p<0.01).

Aunque 16 pacientes estaban en lista de espera de trasplante de trasplante y 37 se encontraban en evaluación de trasplante, sólo 2 recibieron un trasplante y 1 falleció. En septiembre de 2020, sólo cinco pacientes seguían en lista del trasplante. En comparación con los dos años

anteriores, ha disminuido por dos el número de trasplantes pulmonares realizados en Francia con respecto a 2020; mientras que el número de muertes sin trasplante se mantuvo estable. El estudio concluye que en pcFQ \geq de 12 años y con enfermedad pulmonar avanzada, el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA se asocia a una rápida mejoría clínica, lo que a menudo conduce a la suspensión de la indicación de trasplante de pulmón.

Estudio en vida real de pcFQ en lista de trasplante pulmonar tratados con ELX/TEZ/IVA+IVA³⁸

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que participaron las 47 unidades de FQ de Francia. Se incluyeron pcFQ \geq 12 años de edad con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV₁<40%) y candidatas a trasplante de pulmón (definido como en lista de espera para trasplante de pulmón o considerados para ser incluidos en un plazo de 3 meses) que fueron tratadas con ELX/TEZ/IVA+IVA. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 363 (329-377) días, la valoración de seguridad y la eficacia del tratamiento desde su inicio hasta el 20 de julio de 2021.

Entre los 331 pcFQ con enfermedad pulmonar avanzada que iniciaron ELX/TEZ/IVA+IVA, 65 eran candidatos a trasplante de pulmón (17 incluidos en la lista de trasplante y 48 considerados para ser incluidos en la lista en un plazo de 3 meses). Al final del período de seguimiento, dos fueron trasplantados a los 5 y 11 días después del inicio del tratamiento, dos estaban en la lista de trasplante y 61 ya no cumplían los criterios de trasplante. La mejoría en el porcentaje en valor absoluto del ppFEV₁ al mes fue de 13,4% (IC 95%; 10,3-16,5; p < 0,0 0 01) y se mantuvo estable a partir de entonces. La carga de tratamiento disminuyó sustancialmente, con una reducción del 86% en la necesidad de antibióticos intravenosos, del 59% en la oxigenoterapia y del 62% en la ventilación no invasiva.

Evaluaciones por otros organismos

La agencia francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS) consideró, en marzo de 2022, que Kaftrio® (ELX/TEZ/IVA) en combinación con Kalydeco® (IVA) es un tratamiento modificador de la enfermedad que proporciona un valor clínico añadido sustancial en las pcFQ de 6 años y mayores heterocigotas para la mutación *p.Phe508del*⁷¹.

Asimismo, teniendo en consideración el beneficio clínico añadido, la agencia CADTH (*Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health*)⁷² en Canadá recomienda la financiación de ELX/TEZ/IVA+IVA para el tratamiento de pcFQ de 6 años y mayores que tienen una mutación *p.Phe508del* en el gen *CFTR* y un ppFEV₁ \leq 90%. En la valoración realizada se incluye el requerimiento de hacer un seguimiento a los 6 meses del inicio del tratamiento que demuestre el beneficio proporcionado por ELX/TEZ/IVA+IVA en el ppFEV₁, las ExP, las hospitalizaciones, el IMC o la puntuación del DR-CFQ-R. Finalmente, no se consideran candidatas al tratamiento a los pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

En el Reino Unido el octubre de 2020, el NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) concluyó que no puede hacer una recomendación sobre el uso de la terapia

combinada de ELX/TEZ/IVA+IVA para el Sistema de Salud Británico⁷³. En línea con el acuerdo de recopilación de datos provisionales actualizado, la compañía ha confirmado que proporcionará una presentación de pruebas hacia el final del acuerdo de acceso provisional para una nueva reevaluación por el NICE.

Seguridad

El estudio 102 es el que proporcionó los principales datos de seguridad^{56,60}. Los datos de seguridad procedentes de los estudios 103 (107 pacientes)⁵⁹, 104 (258 pacientes)⁶⁹, 105 (análisis provisional de 510 pacientes, incluidos 271 pacientes con ≥ 48 semanas de tratamiento acumulativo con ELX/TEZ/IVA+IVA)⁶² y 110 fueron coherentes con los datos de seguridad observados en el estudio 102^{15,56}. En la población de seguridad acumulativa, los pacientes que recibieron al menos una dosis de ELX/TEZ/IVA+IVA en los estudios 102 o 103 y/o en el estudio 105, fueron 12 participantes que tuvieron una exposición ≤ 24 semanas; 229 participantes, entre 24 y 48 semanas; y 271 ≥ 48 semanas. No se informaron muertes en el programa de desarrollo clínico de ELX/TEZ/IVA+IVA.

Estudios 102, 103 y 105

Casi todos los pacientes de ambos brazos del estudio 102 experimentaron al menos un AA (93,1% del brazo de ELX/TEZ/IVA+IVA y 96,0% del brazo placebo). La cifra de AA del estudio 103 fue inferior a la del estudio 102, pero similar en ambos grupos de tratamiento (58,2% de los pacientes del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA y un 63,5% en el grupo TEZ/IVA+IVA). También se identificó una posible susceptibilidad a las infecciones por el virus *influenza* como un riesgo importante. En general, los AA fueron en su mayoría consistentes con las manifestaciones y complicaciones frecuentes de la FQ. En el estudio 102, los AA que ocurrieron en $\geq 8\%$ de los pacientes en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA con una incidencia $\geq 1\%$ que en el grupo placebo, fueron dolor de cabeza (17,3% vs. 14,9%), diarrea (12,9% vs. 7,0%), infección del tracto respiratorio superior (11,9% vs. 10,9%), dolor abdominal (9,9% vs. 6,0%), aumento de ALT (9,9% vs. 3,5%), aumento de AST (9,4% vs. 2,0%), aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre (9,4% vs. 4,5%), congestión nasal (9,4% vs. 7,5%), erupción cutánea (8,9% vs. 4,5) y rinorrea (8,4% vs. 3,0%). Otros AA comunicados fueron dolor abdominal superior, flatulencia, hipoglucemia, acné, mareos, prurito, sibilancias y respiración anormal.

En cuanto a los AA relacionados con el tratamiento (AART), en el estudio 102, se informaron con mayor frecuencia en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo de placebo (47,5% vs. 25,9%); siendo los más frecuentes el aumento del esputo (6,9%), aumento de ALT (5,9%), aumento de AST (5,4%) y erupción cutánea (5,4%). En el estudio 103, los AART también fueron más frecuentes en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con TEZ/IVA+IVA (21,8% vs. 17,3%); siendo el más frecuente la respiración anormal (5,5%); mientras que todos los demás solo se observaron en 1 ó 2 pacientes. Ocho casos de hemoptisis se clasificaron como posiblemente relacionados con el tratamiento, ya que todos se informaron en el grupo

ELX/TEZ/IVA+IVA. Se informó sobre un caso de hemorragia gástrica grave (aunque con poca probabilidad de estar relacionado con el tratamiento del estudio), un caso de hemorragia retrobulbar ocular (posiblemente relacionado), un caso de menorragia (posiblemente relacionado) y 3 casos de hemorragia vaginal (no relacionados). No hubo marcadores claros de una mayor tendencia de sangrado, tampoco hubo evidencia de aumento del tiempo de protrombina y se informó de una disminución del número de plaquetas en el 6,7% de los participantes; pero en ningún caso fueron disminuciones fuera del rango normal.

En cuanto a los AA de grado 3-4, en general, los porcentajes observados fueron bajos. En el estudio 102, el 9,4% vs. 7,0% de los participantes del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA y placebo, respectivamente, presentaron AA de grado 3-4. En un paciente (0,5%) del grupo placebo ocurrió un AA potencialmente mortal asociado a neuroglucopenia. Otros AA de grado 3-4 fueron aumento de CPK (2%), ALT (1%) y AST (1%). En el estudio 103, solo se informó un AA de grado 3-4 grave en un paciente (1,9%) en el grupo TEZ/IVA+IVA, asociado a dolor musculoesquelético.

En cuanto a los AA graves (AAG), en el estudio 102 fueron menores en el grupo de ELX/TEZ/IVA + IVA que en el grupo de placebo (13,9% vs. 20,9%). En general, los AAG fueron coherentes con las manifestaciones y complicaciones más frecuentes de la FQ. Las erupciones cutáneas y la infección por el virus *influenza* ocurrieron en ≥ 2 pacientes en cada grupo, aunque fueron más comunes en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA que en el grupo placebo. En el estudio 103, un paciente tuvo un AAG de ExP infecciosa relacionada con la FQ en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA y otro participante (1,9%) en el grupo TEZ/IVA+IVA.

Los datos de seguridad preliminares del estudio 105 en pacientes que recibieron ELX/TEZ/IVA+IVA durante al menos 48 semanas informaron sobre AART, AA de grado 3-4, AAG y AA que llevaron a suspender el tratamiento en menor cuantía en comparación con el estudio 102. Los AART y AAG, en general, fueron coherentes con las manifestaciones y complicaciones frecuentes de la FQ. Se informó de AA relacionados o probablemente relacionados con el tratamiento en 169 (33,4%) participantes del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA en el estudio 105 a las 48 semanas de tratamiento. Además de los AART ya observados en el estudio 103, se observó una reacción de fotosensibilidad en 7 sujetos, que se resolvió a lo largo del tratamiento. La tos, fatiga, hemoptisis y congestión sinusal ocurrieron con más frecuencia en el estudio 105. Los AAG de grado 3 ó 4 se informaron en el 10,1% y 0,4% de los pacientes, respectivamente. Los dos AA potencialmente mortales fueron un intento de suicidio no relacionado con el tratamiento y una hemorragia pulmonar, que se consideró posiblemente relacionada con el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA.

Los AA de especial interés (AAEI) como la elevación de las transaminasas, además de ser frecuentes en FQ, se han observado previamente en pcFQ que han recibido tratamiento con IVA en monoterapia, con LUM/IVA+IVA y TEZ/IVA+IVA. En el estudio 102, la incidencia de

elevación de transaminasas fue 2-3 veces mayor en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA que en el grupo de placebo; si bien, la mayoría no fueron graves y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Se comunicó un evento de hipertensión portal grave en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA en un participante con antecedentes de cirrosis hepática, que llevó a la interrupción del tratamiento. Los resultados de los estudios 103 y 105 fueron consistentes con los del estudio 102. También hubo un aumento de la bilirrubina total media en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA, con un mayor aumento de la bilirrubina indirecta que de la bilirrubina directa. Se han observado más casos de erupción cutánea en pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con placebo en el estudio 102 (10,9% vs. 6,5%); siendo graves en el 1,5% vs. 0,5%, respectivamente. Hubo un aumento en la incidencia de erupción cutánea en mujeres que tomaban hormonoterapia. Las elevaciones de la CPK ocurrieron con más frecuencia en los participantes del grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA, si bien la mayoría fueron asintomáticas, así como los pequeños aumentos con respecto al valor inicial en la presión arterial.

En general, el perfil de seguridad fue similar en todos los subgrupos de pacientes, incluido el sexo, el ppFEV1 basal, las regiones geográficas y los genotipos. No se han observado diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de ELX/TEZ/IVA+IVA entre pacientes ≥ 12 a < 18 años y ≥ 18 años. No se incluyeron pacientes ≥ 65 años en los ECA de fase 3, por lo que no se ha podido evaluar la seguridad en pcFQ mayores de esa edad, si bien es poco probable que las pcFQ alcancen estas edades. En general, ELX/TEZ/IVA+IVA fue bien tolerado con bajas tasas de interrupción debido a AA, con un perfil aceptable de efectos secundarios durante 24 semanas de tratamiento, y con AA que pueden manejarse con medidas habituales en la práctica clínica.

Estudio 109

En el estudio 109^{15,67}, la mayoría de los participantes, 70 (80%) en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA y 74 (84%) en el grupo de TEZ/IVA+IVA tuvieron AA de gravedad leve o moderada. Los acontecimientos AA graves se produjeron en 5 (6%) de los 87 participantes del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA y en 14 (16%) de los 88 del TEZ/IVA+IVA. Un participante (1%) del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA interrumpió el tratamiento debido a un AA relacionando con ansiedad y depresión. Dos (2%) participantes del grupo el grupo TEZ/IVA+IVA interrumpieron el tratamiento debido a AA relacionados con la salud mental: un trastorno psicótico (n=1) y trastorno obsesivo-compulsivo (n=1).

Estudios 104 y 110

En general, en los estudios 104^{15,62}, y 110⁵⁷, los resultados de seguridad fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido previamente; no identificándose nuevos AA. Los datos de seguridad y el perfil de AA del grupo combinado F/G y F/RF fueron consistentes con los de los grupos de genotipos F/F y F/FM, por lo que no se prevé que haya una diferencia en la seguridad en función del genotipo. En general, sobre el empleo de ELX/TEZ/IVA+IVA, se considera un riesgo identificado importante la susceptibilidad a la infección por influenza; un riesgo

potencial importante la hepatotoxicidad y la aparición de cataratas; y se considera que no hay información sobre los riesgos de seguridad en embarazadas y mujeres en periodo de lactancia, a largo plazo y casos de enfermedad hepática moderada/grave.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Limitaciones con respecto a la eficacia:

- A pesar de que la indicación autorizada cubre a todos los pacientes con, al menos, una mutación *p.Phe508del* en un alelo, el elevado número de mutaciones existentes imposibilitó que todas las mutaciones estuvieran representadas en los ECA. No obstante, los datos hasta ahora disponibles acotan la potencial incertidumbre sobre un posible efecto diferencial para mutaciones concretas.
- Para el estudio de ELX/TEZ/IVA+IVA, no se abordaron los requisitos de la directriz de la EMA sobre el desarrollo clínico de medicamentos en combinación fija. En este sentido, no se ha llevado a cabo la evaluación clínica de ELX en monoterapia o de ELX/IVA, por lo que se desconoce el papel de cada uno de los componentes en el resultado final alcanzado.
- En el estudio 104 no se probó la eficacia del tratamiento en la población F/G y F/FR por separado; sobre todo teniendo en cuenta que la gravedad de los dos grupos no es igual, como tampoco el modulador comparador empleado [IVA para F/G y TEZ/IVA+IVA para F/FR] es el mismo.
- Otra limitación del estudio 104 es que no tuvo poder estadístico suficiente para realizar comparaciones entre los subgrupos según genotipo y que los análisis de subgrupos para los genotipos F/G y F/FR que no estaban preespecificados.
- Además, se debe tener en cuenta que, debido a la pandemia de COVID-19, en el estudio 104 se permitieron las evaluaciones domiciliarias de ppFEV₁ y de CFQ-R que, aunque introduce limitaciones, se consideró razonable en función de las circunstancias imprevistas. Por otra parte, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad con datos valorados únicamente por los clínicos y los resultados son consistentes, por lo que no parece que este hecho haya tenido un impacto directo en los resultados finales.
- Los datos de eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ de 60 años o más son muy limitados en todos los estudios y genotipos, por lo que no se puede determinar si la respuesta en este grupo es diferente a la de los adultos más jóvenes. Tampoco se dispone de datos sólidos procedentes de los ECA en pacientes con ppFEV₁ basal $\leq 40\%$, ni en pacientes con ppFEV₁ basal $\geq 90\%$; aunque sí hay datos publicados y ya comentados de estudios en vida real.
- ELX/TEZ/IVA+IVA no ha sido estudiado en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

- No se dispone de datos de ECA sobre el beneficio de ELX/TEZ/IVA+IVA en términos de retraso de la necesidad de trasplante pulmonar, o el posible impacto en la esperanza de vida de los pacientes afectos; aunque sí se han comentado los estudios en vida real.
- También queda pendiente de determinar en ECA el impacto de este tratamiento sobre la salud mental, el metabolismo hidrocarbonado, la EHRFQ, las infecciones bronquiales crónicas, el daño estructural pulmonar y la inflamación crónica del tracto respiratorio. Asimismo, del impacto del fármaco en las pcFQ con infecciones bronquiales crónicas por los microorganismos que han sido criterio de exclusión en los ECA (*Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*); aunque sí se dispone de estudios en vida real.
- A pesar de que los resultados en los estudios de extensión parecen mostrar un mantenimiento del efecto a más largo plazo, teniendo en consideración el carácter crónico del tratamiento, se desconoce la eficacia y seguridad del tratamiento en periodos prolongados de tiempo.

Limitaciones con respecto a la seguridad:

- Algunos de los estudios analizados, como el 103 y el 104, tienen una duración muy corta (4 y 8 semanas, respectivamente) para valorar seguridad, aunque se han aportado en los análisis realizados en los estudios abiertos de extensión 105 para los genotipos F/F y F/FM y 110 para los genotipos F/FR y F/G.
- No se ha proporcionado una comparación de seguridad entre los genotipos F/G y F/FR, ya que fueron evaluados de forma conjunta en el estudio 104. Es cierto que, hubo una baja incidencia de AAG y de AA que produjeran interrupción del tratamiento. No hubo AA fatales y los datos de seguridad y el perfil AA del tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ con genotipos F/G y F/FR fueron consistentes con los de las pcFQ con genotipos F/F y F/FM. Por lo tanto, no se anticipa que pueda haber una diferencia en la seguridad en los genotipos F/G vs. F/FR.

Valoración del beneficio clínico

ELX/TEZ/IVA+IVA es la cuarta terapia moduladora para la pCFTR que está actualmente registrada en la UE para el tratamiento de las pcFQ a partir de los 6 años que tienen, al menos, en un alelo la mutación *p.Phe508del*, lo cual amplía la población candidata a tratamiento con moduladores de pCFTR hasta aproximadamente el 90% de las pcFQ a nivel global y en hasta el 76% de las pcFQ a nivel nacional ^{6,8,16,28,32,34,43,47,49,51,57,59,74-85}.

La mejoría en la FP, la disminución de las ExP, la mejoría del estado nutricional y de la CdV que produce el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA son relevantes desde el punto de vista clínico.

En cuanto a los diferentes genotipos estudiados, se trata del primer modulador disponible para las pcFQ y genotipo F/FM. Para el resto de genotipos estudiados (F/F, F/FR y

F/G), ha demostrado beneficios clínicos superiores a los moduladores previos, sobre todo para las pcFQ homocigotas para la mutación *p.Phe508del*. En los pacientes F/FR y F/G, si bien el beneficio observado en el marco del ensayo clínico 104 sería de menor magnitud, éste continúa considerándose relevante teniendo en consideración la mejoría presentada en comparación con los moduladores previamente autorizados, ya que se trata de un efecto añadido al proporcionado por éstos^{59,60,69}.

DISCUSIÓN

Los tratamientos existentes para la FQ se pueden clasificar en dos grupos: las terapias para los síntomas, complicaciones y comorbilidades de la enfermedad y los moduladores de la pCFTR: Kalydeco® (IVA), Orkambi® (LUM/IVA), Symkevi® (TEZ/IVA) y Kaftrio® (ELX/TEZ/IVA), los dos últimos administrados en combinación con Kalydeco® (IVA). Los moduladores de la pCFTR aprobados para mutaciones concretas han propiciado que el manejo clínico de la FQ haya evolucionado de un tratamiento sintomático hacia un enfoque modificador de la enfermedad^{2,46-49}.

En 2012, la EMA aprobó Kalydeco® (IVA) como el primer modulador de la pCFTR⁵⁰. Su aprobación inicial fue para la mutación *p.Gly551Asp* (en la antigua nomenclatura, *G551D*). IVA aumenta la probabilidad de apertura del canal de cloro y con ello la cantidad de cloro excretado a la superficie del epitelio por la pCFTR^{86,87}. Los beneficios clínicos se observaron en ensayos clínicos de fase 2⁸⁸ y en los ECA de fase 3, STRIVE y ENVISION⁸⁹⁻⁹¹, así como en el estudio de apoyo/extensión (PERSIST)⁹². El tratamiento con IVA mejoró significativamente la FP, valorada por el ppFEV₁ (diferencia del 10,6% respecto a placebo en pacientes con edad ≥ de 12 años), el estado nutricional y disminuyó las ExP. Posteriormente, se demostró su eficacia para otras mutaciones de Clase III o de “apertura/activación de canal o *gating*” diferentes a *p.Gly551Asp*⁹³, y también para la mutación *R117H*⁹⁴. Sin embargo, IVA en monoterapia no es eficaz para modular la pCFTR en homocigotos para la mutación *p.Phe508del*, ya que la misma, induce varios defectos sobre la funcionalidad de la pCFTR^{14,95}. En el momento actual, IVA en monoterapia está aprobado por la EMA para el tratamiento de la FQ en adultos, adolescentes, niños y lactantes de, al menos, 4 meses de edad y con una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: *p.Gly551Asp*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* y *R117H*⁵⁰. En España, IVA está financiado para pcFQ ≥ de 6 años con las mutaciones aprobadas por la EMA, y en pcFQ ≥ 18 años para la mutación *R117H* en el gen *CFTR*⁵⁵.

Posteriormente, se estudió una molécula correctora, lumacaftor (LUM)^{28,96}, con el objetivo de modular la mutación *p.Phe508del*: Orkambi® en la UE⁵¹ y en España⁵³. Los estudios TRAFFIC y TRANSPORT fueron los ECA, doble ciego y controlados con placebo de fase 3, que llevaron a la autorización de comercialización de Orkambi® (LUM/IVA) por la EMA⁵¹ para pcFQ y genotipo F/F ≥ de 12 años. Los estudios informaron de una mejora modesta en el ppFEV₁ (2,81 puntos porcentuales en la dosis autorizada) y una reducción clínicamente relevante en la

tasa de ExP (30%-39%) en los grupos tratados con LUM/IVA vs. lo tratados con placebo^{83,97}. A estos estudios de fase 3, les siguió un estudio de apoyo/extensión abierto de 96 semanas (PROGRESS) que objetivó una tasa de disminución de ppFEV₁ un 42% más lenta que en los controles del registro americano de FQ emparejados⁹⁸. LUM/IVA está aprobado por la EMA⁵¹ para niños ≥ 2 años con genotipo F/F en el gen *CFTR* y en España está financiado para pcFQ de 6 a 11 años homocigotos para la mutación *p.Phe508del* (F/F) en el gen *CFTR*⁵³.

Posteriormente, un corrector de segunda generación, tezacaftor (TEZ), en asociación con IVA, TEZ/IVA+IVA (Symkevi[®]) fue aprobado en la UE⁵². Esta combinación se probó en pcFQ \geq de 12 años con genotipo F/F y con genotipo F/FR en dos ECA de fase 3, EVOLVE y EXPAND⁹⁹. Tanto los grupos F/F, como F/FR tratados con TEZ/IVA+IVA mostraron una mejoría del ppFEV₁ del 4,0% y 6,8%, respectivamente. El fármaco frente a placebo, también mostró mejorías sobre la cCls, la puntuación del DR-CFQ-R, el IMC y produjo una reducción del 35% de las ExP⁷⁸. El estudio de apoyo/extensión (EXPAND) confirmó las mejorías de todos los parámetros previamente comentados¹⁰⁰. En la UE, Symkevi[®] (TEZ/IVA+IVA) está aprobado para el tratamiento de pcFQ ≥ 6 años de edad con genotipo F/F y para pcFQ y ciertas mutaciones de FR, genotipo F/FR⁵². Las mutaciones FR en el gen *CFTR* aprobadas son: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3.^a → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → a, 3272 -26.^a → G y 3849 + 10kbC → 6.16.32.34.43.51.59.74-85.99*¹⁰⁰. En España está financiado para los mismos genotipos en pcFQ ≥ 12 años⁵⁴.

Sin embargo, ni LUM/IVA+IVA ni TEZ/IVA+IVA mostraron las mejorías clínicas que IVA en monoterapia había obtenido para las pcFQ y las mutaciones de clase de clase III aprobadas para este fármaco para los genotipos F/F o F/FR, y no demostraron eficacia para el genotipo F/FM¹⁰⁰. Con el objetivo de mejorar los resultados de los moduladores previos para las pcFQ para los genotipos F/F y F/FR, así como para cubrir la necesidad de un modulador eficaz para las pcFQ y genotipo F/FM; se desarrolló una nueva molécula correctora, elexacaftor (ELX), que se añadió a la combinación TEZ/IVA, asociada también a una dosis nocturna de IVA, ELX/TEZ/IVA+IVA.

Los resultados de eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA para pcFQ se van a comentar en este IPT por genotipo. Los datos de eficacia se han comentado previamente en el texto y en las tablas del anexo.

ELX/TEZ/IVA+IVA para personas con fibrosis quística heterocigotas para la mutación *p.Phe508del* y una mutación de función mínima (Genotipo F/FM)

El estudio 102 fue un ECA de 24 semanas de duración, doble ciego y controlado con placebo en pcFQ con genotipo F/FM de 12 años en adelante (n = 403 pacientes; edad media: 26,2 años). Las pcFQ elegibles para este estudio debían tener mutaciones de clase I que predecían la ausencia de producción de la pCFTR. Los participantes fueron aleatorizados a recibir ELX/TEZ/IVA+IVA o placebo; ya que para este genotipo no existía un modulador previo eficaz que pudiese actuar como comparador, por lo que se considera una elección adecuada. El ppFEV₁ medio

basal fue del 61,4% (rango: 32,3%-97,1%). El tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el placebo produjo una mejoría del 13,8% (IC 95%: 12,1-15,4; p < 0,0001) en el ppFEV₁ en la semana 4 y del 14,3% en la semana 24 (IC 95%: 12,7-15,8; p < 0,001)⁶⁰. Esta diferencia es mayor del 5%, que se fijó como umbral predefinido de eficacia para este genotipo en este estudio. Asimismo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron esta diferencia, considerada clínicamente relevante, también fue superior para ELX/TEZ/IVA+IVA con respecto a placebo (80% vs. 15%). La cCls disminuyó significativamente hasta la semana 24 en -41,8 mEq/L en relación con el placebo (IC 95%: -44,4; -39,3; p < 0,001). Por último, la puntuación del DR-CFQ-R mejoró en más de 15 puntos, superando los 4 puntos que se fijaron como la diferencia mínima que se considera clínicamente relevante para esta variable¹⁰¹. El tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA redujo la tasa de ExP en un 63%, y un mayor porcentaje de personas en el grupo tratamiento permaneció libre de ExP. El análisis de subgrupos muestra que la diferencia de tratamiento fue consistente en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo dentro de las mutaciones de FM, las mutaciones sin sentido y las mutaciones con cambio de marco de lectura. Por otro lado, en los pocos participantes incluidos (18 pacientes) con un ppFEV₁ < 40% en el valor basal, la eficacia en este subgrupo fue coherente con la observada en la población global. La diferencia media del tratamiento de los pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA+IVA, en comparación con los tratados con placebo, en cuanto al cambio absoluto en el ppFEV₁ hasta la semana 24 en este subgrupo, fue de 18,4 puntos porcentuales (IC del 95%: 11,5-25,3)^{15,56}.

A largo plazo (estudio 105, en desarrollo)⁶², los pacientes que recibieron ELX/TEZ/IVA+IVA, así como los que recibieron placebo en el estudio 102 y pasaron a tratamiento activo, mantuvieron la respuesta observada durante las 24 semanas adicionales de duración del estudio. Estos resultados validan la durabilidad de las respuestas de eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA durante el periodo analizado, sin que surjan nuevos problemas de seguridad para las pcFQ y genotipo F/FM. Se debe considerar, además, que el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA en las pcFQ y genotipo F/FM es la única terapia moduladora disponible en el momento actual.

Hay que tener en cuenta que no todas las mutaciones de FM han estado representadas en los estudios comentados y que la definición de mutación de FM empleada fue diseñada específicamente para el ensayo clínico; ya que se basa en la ausencia de respuesta *in vitro* a la medicación moduladora previa, y es distinta a la clasificación habitual que se hace de este tipo de mutaciones¹¹. No obstante, la imposibilidad de incluir todos los tipos de mutaciones posibles, así como la realización de un análisis de subgrupos *ad hoc* y las magnitudes de efecto observadas limitan la incertidumbre en relación con un posible efecto diferencial en función de la mutación de FM presente. Dado que los datos del ensayo pivotal de 24 semanas de tratamiento y el análisis del estudio abierto 105 ha ofrecido datos durante 24 semanas adicionales, se considera que la extrapolación a todas las pcFQ con genotipo F/FM es aceptable.

ELX/TEZ/IVA+IVA para personas con fibrosis quística homocigotas para la mutación p.Phe508del en el gen CFTR (Genotipo F/F)

Actualmente, además de Kafrio® (ELX/TEZ/IVA) se encuentran autorizados dos tratamientos moduladores en pacientes con genotipo F/F: Orkambi®⁵¹(LUM/IVA) y Symkevi®⁵²(TEZ/IVA). Se considera que estos comparadores son adecuados para este genotipo y los resultados obtenidos por la combinación de estos moduladores se pueden emplear para el análisis de los obtenidos por ELX/TEZ/IVA+IVA.

El estudio 103⁵⁹ fue un ECA, doble ciego, controlado con TEZ/IVA+IVA, de 4 semanas de duración en pacientes homocigotas para la mutación p.Phe508del (genotipo F/F; n = 107; edad media: 28,4 años). Los resultados en la semana 4 fueron: para el ppFEV₁ de +10,0 puntos porcentuales (IC 95%: 7,4-12,6; p<0,0001), para la cCl de -45,1 mEq/L (IC 95%: -50,1, -40,1; p < 0,0001) y para la puntuación del DR-CFQ-R de 17,4 (IC 95%:11,8-23,0; p<0,0001). Dado que este estudio sólo duró 4 semanas, las ExP no fueron un criterio evaluable (ver Tabla 3 del estudio 103). Estos datos muestran un rápido efecto de ELX/TEZ/IVA+IVA sobre todas las variables comentadas, excepto las ExP y el IMC para la valoración nutricional, que requieren estudios a largo plazo. En los análisis de subgrupos en la semana 4, la diferencia media entre tratamientos para el cambio en valor absoluto del ppFEV₁ y para las variables secundarias estudiadas fue coherente en todos los subgrupos evaluados por edad, sexo, ppFEV₁ basal, región geográfica, uso previo de los medicamentos frecuentes para la FQ o infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

El estudio 109⁶⁷ fue un ECA, doble ciego, en fase 3b, controlado con TEZ/IVA+IVA, de 24 semanas de duración en pacientes homocigotas para la mutación p.Phe508del (genotipo F/F; n = 175; edad media: 27,8 años y puntuación del DR-CFQ-R tras el periodo de preinclusión fue de 72,2 puntos). El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R desde el punto de partida hasta la semana 24 incluida. Las variables secundarias fueron el cambio absoluto respecto al valor basal del ppFEV₁, de la cCl y de las variables no respiratorias del CFQ-R en la semana 24. El ensayo fue diseñado para demostrar superioridad. Desde el inicio hasta la semana 24 inclusive, se produjo una mejoría estadísticamente significativa del DR-CFQ-R de 15,9 puntos (IC 95%: 11,7 -20,1; p<0,0001). En el estudio de las variables secundarias, se produjo una mejoría estadísticamente significativa del ppFEV₁ de 10,2 puntos porcentuales (IC 95%: 8,2 a 12,1; p<0,0001), de la cCl de -42,8 mEq/L (IC 95%: -46,2 a -39,3; p<0,0001). El análisis de subgrupos mostró que la diferencia de tratamiento fue consistente en todos los subgrupos preespecificados.

En el estudio de extensión 105⁶², todavía en desarrollo, de 96 semanas de duración, cuyo objetivo principal fue la valoración de la seguridad de ELX/TEZ/IVA+IVA, los resultados secundarios clave confirmaron el mantenimiento de la respuesta durante 24 semanas adicionales a la duración del estudio 103. Debido a la duración más larga del seguimiento, se pudieron obtener datos sobre las ExP y el estado nutricional. Fue difícil determinar el beneficio de

ELX/TEZ/IVA+IVA para las ExP, dado que el estudio 103 sólo duró 4 semanas y no hubo ningún grupo control o tasa de acontecimientos basal. El resultado de la tasa de ExP para el genotipo F/F a las 28 semanas fue de 0,30 (0,20–0,45) (n=107) y se estimó una tasa de eventos al año de 0,30 (IC 95%: 0,18-0,48) y una probabilidad de supervivencia libre de acontecimientos de 0,859 (IC 95%: 0,777-0,912)⁹⁹. Con respecto al IMC a las 28 semanas se obtuvo una mejoría de 1,30 Kg/m² (0,95-1,65) para el grupo tratado con ELX/TEZ/IVA+IVA y de 1,18 Kg/m² (0,82-1,54) para el grupo que pasó de TEZ/IVA+IVA a ELX/TEZ/IVA+IVA. El aumento de peso (medido por el IMC) en las pcFQ es relevante ya que el estado nutricional tiene correlación con la enfermedad pulmonar y con la supervivencia^{17-37,102}.

En relación con las características del diseño de los estudios, se considera adecuado el uso de TEZ/IVA+IVA como comparador, dado que es el tratamiento modulador específico autorizado para las pcFQ con genotipo F/F ≥12 años de edad, que había obtenido mejores resultados previos. La duración de 4 semanas de tratamiento se considera adecuada para valorar la respuesta a corto plazo, ya que los estudios previos con moduladores de la pCFTR habían demostrado que las mejoras en la FP, valorada por el ppFEV₁, y del resto de las variables analizadas podían verse ya a los 15 días y se mantenían estables hasta la semana 4. Con respecto a la eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA frente a TEZ/IVA+IVA, la mejoría de la FP, valorada por ppFEV₁, es clínicamente significativa, ya que duplica el objetivo de superioridad del 5% (estudio 103), la mejoría sobre el DR-CFQ-R supera los 4 puntos, que es la diferencia mínima que se considera clínicamente relevante¹⁰¹, y la mejoría de la cCl es significativamente mayor y se mantienen durante el periodo estudiado asociadas, también, a las mejorías comentadas de las ExP y el IMC.

ELX/TEZ/IVA+IVA para personas con fibrosis quística heterocigotas para la mutación p.Phe508del y una mutación de apertura/activación de canal o gating (Genotipo F/G)

Previamente para este grupo, el tratamiento modulador con IVA (administrado a dosis de 150 mg dos veces al día) había conseguido una mejoría del ppFEV₁, en las pcFQ con, al menos, en un alelo la mutación p.Gly551Asp (en la antigua nomenclatura, G551D) en comparación con placebo de 10,6% en ≥ 12 años¹⁰³ y del 12,5% en pcFQ de 6 a 11 años⁹¹. Posteriormente, se demostró que el tratamiento con IVA en comparación con placebo mejoró el ppFEV₁ en 8,3 puntos en pcFQ ≥ 6 años de edad portadores en un alelo de mutaciones de apertura de canal distintas a p.Gly551Asp⁹³ y en 2,1 puntos en pacientes ≥ 6 años de edad con el alelo R117H⁹⁴. La cCl disminuyó con IVA en -48,1 mEq/L, para la mutación p.Gly551Asp, y en -49,2 mEq/L en otras mutaciones de apertura/activación o gating. El tratamiento a largo plazo con IVA en pacientes con mutaciones gating, también se ha asociado a una disminución significativa de la mortalidad y de la necesidad de trasplante de pulmón⁷⁵. Sin embargo, en la población F/G la terapia con TEZ/IVA+IVA no produjo un beneficio clínicamente relevante¹⁰⁴.

Para pcFQ heterocigotas para *p.Phe508del* ≥ 12 años y una mutación de apertura/activación de canal o *gating* (F/G) se llevó a cabo el estudio 104, de 8 semanas de duración, siendo IVA el fármaco comparador de acuerdo a la hipótesis previamente planteada.

Los resultados del estudio 104 (n=95) en pcFQ con genotipo F/G, mostraron que el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA desde el inicio hasta la semana 8 produce un incremento del 3,5% (IC 95%: 2,2-4,7; p nominal < 0,0001) del ppFEV₁, una disminución del -23,1 mEq/L (IC 95%: -26,1; -20,1; p nominal < 0,0001) en la cClis y un aumento de 8,7 puntos (IC 95%: 5,3-12,1; p nominal < 0,0001) en DR-CFQ-R. En consonancia con la diferencia dentro del grupo, la comparación entre grupos (ELX/TEZ/IVA+IVA vs. TEZ/IVA+IVA) muestra un aumento en el ppFEV₁ de 5,8 puntos porcentuales (IC 95%: 3,5-8,0; p nominal < 0,0001), en la cClis de -20 mEq/L (IC 95%: -25,4; -14,6; p nominal < 0,0001) y en el DR-CFQ-D de 8,9 puntos (IC 95%: 3,8-14,0; p nominal = 0,0008). La magnitud de los efectos sobre la cClis y el DR-CFQ-R de ELX/TEZ/IVA+IVA fue similar en comparación con la población F/FR, pero el beneficio sobre el ppFEV₁ fue mayor. Estos resultados fueron consistentes en el análisis de subgrupos y similares a los datos de las semanas 8 y 24 analizadas en el estudio de extensión 110. Todas estas mejoras se producen sobre las que ya se obtuvieron con el tratamiento modulador previo para este grupo (IVA en monoterapia); por lo que se considera que los resultados obtenidos para el grupo F/G son significativos clínicamente

Al igual que para el genotipo F/FR, quedan pendientes los resultados a largo plazo sobre las ExP, la situación nutricional y el resto de los parámetros evaluados de CFQ-R que no pertenecen al DR. La referencia a tener en cuenta sobre la variable ExP para este grupo, es la reducción en un 55% que obtuvo IVA en monoterapia en pcFQ ≥ 12 años de edad con la mutación *p.Gly551Asp*, en al menos un alelo del gen *CFTR*¹⁰³.

ELX/TEZ/IVA+IVA para pcFQ fibrosis quística heterocigotas para la mutación p.Phe508del y una mutación de función residual (Genotipo F/FR)

Para poner en perspectiva los resultados de eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA en la población F/FR, debemos tener en cuenta los resultados obtenidos con el modulador comparador previo autorizado para este grupo, TEZ/IVA en combinación con IVA, en el ECA VX14-661-108 (estudio 108). El tratamiento con TEZ/IVA+IVA en comparación con placebo, produjo mejorías del ppFEV₁ de 6,8 puntos porcentuales, de -9,5 mEq/L en la cClis y de 11,1 puntos en DR-CFQ-R en la población F/FR, tras 8 semanas de tratamiento¹⁰⁰.

Los resultados del estudio 104 para el grupo F/FR⁶⁷, mostró que el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA desde el inicio hasta la semana 8 produce un incremento del 3,5% (IC 95%: 2,2-4,7; p < 0,0001) del ppFEV₁, una disminución de 23,1 mEq/L (IC 95%: -26,1; -20,1; p < 0,0001) en la cClis y un aumento de 8,7 puntos en el DR-CFQ-R (IC 95%: 5,3-12,1, p < 0,0001). En consonancia con la diferencia dentro del grupo, los datos entre grupos (ELX/TEZ/IVA+IVA vs. TEZ/IVA+IVA), mostraron un cambio beneficioso en el ppFEV₁ de 2,0 puntos porcentuales (IC 95%: 0,5-3,4; p

nominal = 0,0093), en la cClis de -24,8 mEq/L (IC 95%: -28,4, -21,2; p nominal < 0,0001) y en la puntuación del DR-CFQ-R de 8,5 puntos (IC 95%: 4,0-13,1; p nominal = 0,0003). La magnitud de los efectos sobre la cClis y el DR-CFQ-R con ELX/TEZ/IVA+IVA fue similar en comparación con la obtenida por la población F/G. Sin embargo, el beneficio de la ppFEV₁ fue menor, con un aumento de 2,0 puntos porcentuales en comparación con TEZ/IVA+IVA. La mejoría de la FP en este grupo fue menor de la esperada de acuerdo con la respuesta que ha tenido ELX/TEZ/IVA+IVA en los estudios en pcFQ y genotipo F/F o F/FM. Una de las razones para justificar la menor respuesta de ELX/TEZ/IVA+IVA en las pcFQ con este genotipo se puede deber a la menor gravedad clínica de este grupo, ya que las mutaciones de FR suelen ser de clase IV o V y dan lugar a una reducción menor de la actividad de la pCFTR que las de FM, la mutación *p.Phe508del* en homocigosis o la mutación *p.Gly551Asp* en, al menos, un alelo.

Aunque estas diferencias en la progresión de la enfermedad subyacente y la mayor edad de este grupo en el momento del diagnóstico puedan influir en el menor aumento del ppFEV₁, la mejoría sigue siendo clínicamente relevante, ya que se suma a la obtenida por el modulador comparador TEZ/IVA+IVA. Como se ha comentado previamente, la EMA en 2012 consideró relevante cualquier mejoría para el ppFEV₁ que igualase, al menos, la pérdida anual de este parámetro¹⁰⁵. Se ha calculado que las pcFQ con genotipo F/FR de media tienen una pérdida anual del 0,70% del ppFEV₁, y cuando se excluyen los pacientes con la mutación R117H de la cohorte, el descenso anual medio es de 1,05%, por lo que el aumento de 2,0 puntos porcentuales puede considerarse relevante desde el punto de vista clínico. Las mejorías en la cClis y en el DR-CFQ-R respaldan la eficacia de ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ y genotipo F/FR.

En el estudio de extensión 110, los genotipos de *CFTR* con 5 o más participantes evaluables se consideraron adecuados para el análisis. Para todos los pacientes se tomó como situación basal, la que tenían al inicio del estudio 104, lo cual, dada la duración relativamente corta del mismo, puede aceptarse. Los resultados fueron consistentes en el análisis de subgrupos y similares a los datos del análisis en las semanas 8 y 24 del estudio de extensión 110¹⁵.

En estos estudios se proporcionaron, también, datos por genotipo para las mutaciones más frecuentes de FR. Si bien se admite que una ganancia del 2% del ppFEV₁ con el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA respecto a TEZ/IVA+IVA puede considerarse clínicamente relevante para el conjunto de pacientes estudiados con genotipo F/FR, siguen existiendo algunas incertidumbres sobre si todas las pcFQ y genotipo F/FR podrán lograr una respuesta clínicamente significativa con respecto a la mejoría del ppFEV₁, ya que algunos genotipos de este grupo consiguen efectos menores del 2%. Sin embargo, las mejorías en el DR-CFQ-R y en la cClis apoyan las conclusiones del estudio 104 y del análisis a las 24 semanas del estudio 110, que sugieren que las pcFQ y genotipo F/FR mejoraron más con ELX/TEZ/IVA+IVA que con TEZ/IVA+IVA, que es la terapia actualmente aprobada para este grupo.

Queda pendiente determinar para las mutaciones FR más frecuentes, los resultados a largo plazo de ELX/TEZ/IVA+IVA sobre las ExP, la situación nutricional y los parámetros del cuestionario CFQ-R que no pertenecen al dominio respiratorio, entre otras variables.

Discusión general sobre la seguridad del tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA para personas con fibrosis quística con, al menos, un alelo con la mutación *p.Phe508del*

ELX/TEZ/IVA+IVA mostró un perfil de seguridad favorable en los diferentes estudios llevados a cabo^{32, 59,60,67,69}. En la primera clase de AA se encuentra el empeoramiento de las manifestaciones comunes de la FQ (tos, aumento del esputo y de las ExP). Una segunda clase de AA comunes de los ECA de fase 2 y 3 fueron los siguientes: pruebas de función hepática anormales (aumento de las aminotransferasas o niveles elevados de bilirrubina, (19,6%), dolor de cabeza (12,7%) y diarrea (9,4%)^{15,47,48,56}. La mayoría de los pcFQ tratadas con ELX/TEZ/IVA+IVA en el contexto de un ECA notificaron AA de leves a moderados, entre los cuales los más frecuentes fueron la alteración de las pruebas de función hepática (aumento de las aminotransferasas o elevación de los niveles de bilirrubina) que, en la mayoría de los casos, no requirieron la interrupción del fármaco.

En general, ELX/TEZ/IVA+IVA fue bien tolerado con bajas tasas de interrupción debido a AA, con un perfil aceptable de efectos secundarios a largo plazo y con un perfil de toxicidad similar en todos los subgrupos de pacientes por sexo, ppFEV₁ basal, y diferentes regiones geográficas y genotipos. Tampoco se observaron diferencias en el perfil de seguridad de ELX/TEZ/IVA+IVA entre pacientes ≥ 12 y <18 años y pacientes ≥ 18 años. La diferente duración de los estudios (más corta para el estudio 103) puede ser probablemente la razón de las diferencias observadas en la incidencia de AA. No se notificaron muertes en ninguno de los grupos de tratamiento. El aumento de la toxicidad hepática, de la infección por el virus *influenza* y de las erupciones cutáneas, pueden manejarse con medidas habituales de la práctica clínica habitual. En general, los resultados de seguridad fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido; no identificándose nuevos problemas.

Además de la monitorización de la función hepática, el tratamiento con ELX/TEZ/IVA+IVA requiere exámenes oftalmológicos en pacientes menores de 18 años antes del inicio del tratamiento y de forma anual hasta los 18 años para vigilar la aparición de opacidades del cristalino o cataratas. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. En general, para todos los genotipos estudiados, faltan datos de la eficacia clínica y seguridad de ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ mayores de 60 años, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia, con mala función pulmonar (ppFEV₁ $\leq 40\%$), candidatos a trasplante pulmonar, con infecciones crónicas por microorganismos que fueron criterio de exclusión en los estudios; así como datos sobre el impacto de la triple terapia sobre la inflamación pulmonar, las infecciones bronquiales crónicas o eventos clínicos como la reducción de hospitalizaciones, el retraso de la necesidad de trasplante pulmonar o el impacto en la esperanza de vida. Aunque sí se han publicado datos de eficacia y seguridad del empleo

en vida real de ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ con enfermedad pulmonar avanzada y en lista de trasplante^{38,70}. Finalmente, a pesar de que los datos disponibles en las fases de extensión llevadas a cabo muestran resultados coherentes con un mantenimiento del efecto a más largo plazo, teniendo en consideración que se trataría de un tratamiento crónico de larga duración, queda por confirmar la eficacia y seguridad del medicamento en periodos más prolongados.

Todos estos tratamientos moduladores son considerados medicamentos huérfanos en la UE y se pueden consultar en: <http://www.ema.europa.eu>.

CONCLUSIÓN

ELX/TEZ/IVA, Kaftrio® en la UE, en combinación con IVA, Kalydeco®, está autorizado por la EMA para el tratamiento de las pcFQ de 6 años en adelante que tengan, al menos, la mutación *p.Phe508del* en el gen *CFTR*. Si bien, el presente IPT y sus conclusiones se centran en los estudios e indicación en pacientes desde los 12 años de edad.

En su programa de desarrollo clínico, ELX/TEZ/IVA ha sido estudiado en pcFQ heterocigotas F/FM (estudio 102), en homocigotas F/F (estudio 103) y en heterocigotas F/G y F/FR (estudio 104). El perfil de pacientes incluidos en estos estudios confirmatorios presentaba una edad ≥ 12 años de edad, un ppFEV₁ $\geq 40\%$ y $\leq 90\%$, un diagnóstico confirmado de FQ y enfermedad estable.

En pacientes heterocigotas F/FM (estudio 102), ELX/TEZ/IVA+IVA mostró una mejora del ppFEV₁ del 14,3% respecto a placebo en la semana 24 (IC95% 12,7% - 15,8%; $p < 0,0001$). Asimismo, las variables secundarias estudiadas (ExP, transporte de cloro, calidad de vida medida con el CFQ-R DR y el IMC) presentaban diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo.

En pacientes homocigotas F/F (estudio 103), ELX/TEZ/IVA+IVA mostró una mejora del ppFEV₁ del 10,0% a las 4 semanas respecto a TEZ/IVA+IVA, modulador actualmente autorizado en esta población (IC95% 7,4% - 12,6%; $p < 0,0001$). En este estudio también se evidenciaron mejoras en las variables secundarias de cClis y CdV, medida por el CFQ-R-DR. Por otra parte, como consecuencia de la corta duración del estudio, no se dispone de datos comparados de ExP ni del IMC.

En pacientes heterocigotas F/G y F/FR (estudio 104), ELX/TEZ/IVA+IVA mostró una mejora del ppFEV₁ intragrupo del 3,7% a las 8 semanas (95%CI 2,8% - 4,6%; $p < 0,0001$). Asimismo, en pacientes F/G la diferencia del ppFEV₁ entre ELX/TEZ/IVA+IVA e IVA fue del 5,8% y en pacientes F/FR, la diferencia entre ELX/TEZ/IVA+IVA y TEZ/IVA+IVA fue del 2%. El resto de las variables secundarias evaluadas (cClis y DR-CFQ-R) también mostraron mejoras favorables al grupo de pacientes tratados con ELX/TEZ/IVA+IVA. En este estudio y, como consecuencia de la corta duración del mismo, tampoco se dispone de datos comparados de ExP ni IMC.

En cuanto a la seguridad, ELX/TEZ/IVA+IVA se considera un tratamiento bien tolerado con un bajo porcentaje de discontinuaciones. El perfil de seguridad es comparable en los diferentes estudios realizados y entre los AA notificados destaca el incremento de alteraciones de la función hepática, que obliga a su monitorización durante el tratamiento.

En general, para todos los genotipos evaluados, faltan ECA con datos de la eficacia clínica de ELX/TEZ/IVA+IVA en pcFQ mayores de 60 años, con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV₁ < 40%), candidatos a trasplante pulmonar, con infecciones crónicas por microorganismos que fueron criterio de exclusión en los estudios; así como datos sobre el impacto del fármaco sobre la inflamación pulmonar, infecciones bronquiales crónicas o eventos clínicos como la reducción de hospitalizaciones, el retraso de la necesidad trasplante pulmonar o el impacto en la esperanza de vida; aunque sí se han publicado estudios sobre el empleo del fármaco en vida real para algunas de estas situaciones.

Por otra parte, si bien los datos disponibles hasta el momento de los estudios de extensión (estudios 105 y 110) muestran que el beneficio de ELX/TEZ/IVA+IVA se mantendría hasta un total de 48 semanas, teniendo en consideración el carácter crónico de la enfermedad, se desconoce si el perfil de eficacia y seguridad se mantienen a más largo plazo.

En relación con las alternativas de tratamiento en los diferentes genotipos estudiados, ELX/TEZ/IVA+IVA supone el primer modulador disponible en pacientes con genotipo F/FM. En este sentido, teniendo en consideración los resultados observados y la ausencia de alternativas disponibles, ELX/TEZ/IVA+IVA se considera el tratamiento modulador de elección en pacientes con FQ y genotipo F/FM.

Por otra parte, en los genotipos F/F, F/FR y F/G, ELX/TEZ/IVA+IVA ha mostrado superioridad respecto a los moduladores actualmente disponibles (TEZ/IVA+IVA, para en F/F y F/FR, e IVA en monoterapia para F/G). A pesar de que la magnitud de beneficio incremental en pacientes F/FR y F/G sería aparentemente menor, éste continúa considerándose relevante teniendo en cuenta que las mejoras son añadidas sobre el efecto proporcionado por los moduladores previamente autorizados. En este aspecto, en virtud de las mejoras proporcionadas respecto a los moduladores previamente disponibles, ELX/TEZ/IVA+IVA se considera el tratamiento preferente para las pcFQ a partir de los 12 años de edad que porten, al menos en un alelo, la mutación *p.Phe508del*.

Por el contrario, actualmente no se dispone de datos que permitan recomendar el tratamiento en pacientes menores de 6 años, ni en pacientes sometidos a trasplante pulmonar.

Asimismo, como consecuencia de los criterios de exclusión utilizados en los ECA, existe incertidumbre sobre el perfil de eficacia y seguridad de ELX/TEZ/IVA en pcFQ con infección pulmonar con microorganismos como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, entre otros; pacientes con pruebas de función hepática anómala (elevación de enzimas hepáticas o bilirrubina), insuficiencia hepática grave,

hemoglobina < 10 g/dL, pacientes con función renal alterada o insuficiencia renal grave.

ELX/TEZ/IVA (Kaftrio® en la UE) en combinación con IVA (Kalydeco® en la UE), debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el manejo de pcFQ.

NOTA: este IPT actualiza los datos de las alternativas de tratamiento con moduladores de la pCFTR diferentes a la combinación ELX/TEZ/IVA+IVA.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento KAFTRIO® (ivacaftor/tezacaftor/alexacaftor) indicado en una pauta de administración combinada con comprimidos de 150 mg de ivacaftor para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 12 años de edad o mayores con al menos una mutación F508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

Los pacientes deben cumplir con los criterios clínicos y objetivos establecidos en el Protocolo Farmacoclínico del uso de ivacaftor/tezacaftor/alexacaftor en el SNS.

Dicho protocolo se elaborará y se publicará en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:

<https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valterme/d/home.htm>

REFERENCIAS

1. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. Lancet 2021;397(10290):2195-2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med 2020;8(1):65-124. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989;245(4922):1066-73. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2475911.
4. Boucher RC. Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. Trends Mol Med 2007;13(6):231-40. DOI: S1471-4914(07)00085-8 [pii] 10.1016/j.molmed.2007.05.00
5. Boucher RC. Pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. Trans Am Clin Climatol Assoc 2001;112:99-107. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413787>.
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018;17(2):153-178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.

7. ECFS. Patiens Annual Report 2020. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf.
8. Registro español de Fibrosis Quística: informe anual de 2018 (Spanish Cystic Fibrosis Society Registry Group). Disponible en: http://www.sefq.es/_pdfs/spanish_cf_registry_report2018.pdf.
9. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73(7):1251-4. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90353-r.
10. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995;29:777-807. DOI: 10.1146/annurev.ge.29.120195.004021.
11. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med* 2016;4(8):e37-e38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
12. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388(10059):2519-2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
13. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352(19):1992-2001. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15888700.
14. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell* 2016;27(3):424-33. DOI: 10.1091/mbc.E14-04-0935.
15. EMA. Informe público de evaluación (EPAR) de Kaftrio® 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kaftrio-epar-medicine-overview_en.pdf.
16. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros* 2018;17(2):218-227. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.11.019.
17. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28(2):331-46. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17467552.
18. Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Accurso FJ, et al. Association between pulmonary function and sputum biomarkers in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(8):822-8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17234902.
19. Clancy JP, Rowe SM, Bebok Z, et al. No detectable improvements in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by nasal aminoglycosides in patients with cystic fibrosis with stop mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37(1):57-66. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17347447.
20. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(7):610-23. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17534969.
21. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Williams J, Ramsey BW. Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6(2):117-23. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16829217.
22. Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kronmal RA. Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(4):370-7. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17652504.
23. Nguyen D, Emond MJ, Mayer-Hamblett N, Saiman L, Marshall BC, Burns JL. Clinical response to azithromycin in cystic fibrosis correlates with in vitro effects on *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(6):533-41. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17469154.
24. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*;303(17):1707-15. DOI: 303/17/1707 [pii]10.1001/jama.2010.563.
25. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007;151(2):134-9, 139 e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.03.006.
26. Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR, et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012;11(5):405-11. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.03.009.
27. Sagel SD, Chmiel JF, Konstan MW. Sputum biomarkers of inflammation in cystic fibrosis lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(4):406-17. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17652508.
28. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012;67(1):12-8. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200393.
29. Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, et al. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47(2):135-43. DOI: 10.1002/ppul.21526.
30. Wagener JS, Rasouliyan L, VanDevanter DR, et al. Oral, inhaled, and intravenous antibiotic choice for

- treating pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(7):666-73. DOI: 10.1002/ppul.22652.
31. Keating C, Poor AD, Liu X, et al. Reduced survival in adult cystic fibrosis despite attenuated lung function decline. *J Cyst Fibros* 2017;16(1):78-84. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.07.012.
 32. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018;379(17):1612-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1807120.
 33. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(12 Pt 1):1550-5. DOI: 10.1164/rccm.200202-087OC.
 34. Burgel PR, Lemonnier L, Dehillotte C, et al. Cluster and CART analyses identify large subgroups of adults with cystic fibrosis at low risk of 10-year death. *Eur Respir J* 2019;53(3). DOI: 10.1183/13993003.01943-2018.
 35. Stanojevic S, Sykes J, Stephenson AL, Aaron SD, Whitmore GA. Development and external validation of 1- and 2-year mortality prediction models in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2019;54(3). DOI: 10.1183/13993003.00224-2019.
 36. Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J* 2015;45(3):670-9. DOI: 10.1183/09031936.00119714.
 37. Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:55-66. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.03.002.
 38. Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, et al. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.01.012.
 39. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros* 2016;15(2):147-57. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.09.008.
 40. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic F. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(12):1567-1575. DOI: 10.1164/rccm.201606-1107CI.
 41. Proesmans M, De Boeck K. Failure of local defense mechanisms in cystic fibrosis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54(3):367-72. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11082773.
 42. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(7):816-21. DOI: 10.1164/rccm.201105-0816OC.
 43. Paranjape SM, Mogayzel PJ, Jr. Cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Paediatr Respir Rev* 2018;25:64-72. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.03.001.
 44. Frayman KB, Armstrong DS, Grimwood K, Ranganathan SC. The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2017;52(11):1384-1404. DOI: 10.1002/ppul.23782.
 45. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(10):637-42. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7503821.
 46. Gbrian DL, Omri A. Current and novel therapeutic strategies for the management of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Deliv* 2021;18(5):535-552. DOI: 10.1080/17425247.2021.1874343.
 47. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci* 2020;21(16). DOI: 10.3390/ijms21165882.
 48. Gramegna A, Contarini M, Bindo F, Aliberti S, Blasi F. Elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor: The new paradigm to treat people with cystic fibrosis with at least one p.Phe508del mutation. *Curr Opin Pharmacol* 2021;57:81-88. DOI: 10.1016/j.coph.2021.01.001.
 49. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res* 2019;5(2). DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
 50. EMA. Informe público de evaluación (EPAR) de Kalydeco® 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kalydeco-epar-medicine-overview_en.pdf
 51. EMA. Informe público de evaluación (EPAR) de Orkambi® 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/orkambi-epar-medicine-overview_en.pdf
 52. EMA. Informe público de evaluación (EPAR) de Symkevi® 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/symkevi-epar-medicine-overview_en.pdf.
 53. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de Orkambi® 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-V2-lumacaftor-ivacaftor-Orkambi-fibrosis-quistica-F508del.pdf?x13773>.
 54. AEMPS Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de Symkevi® 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tezacaftor-ivacaftor-Symkevi.pdf?x46962>. 2019.
 55. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) Kalydeco® 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/>

- nformesPublicos/docs/IPT-ivacaftor-Kalydeco-Fibrosis-quistica.pdf.
56. EMA. Informe público de evaluación (EPAR) de Kaftrio® 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf
 57. EMA- Informe público de evaluación (EPAR) de Kaftrio® 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf.
 58. Ficha técnica de Kaftrio® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201468001/FT_1201468001.html.
 59. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1940-1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.
 60. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381(19):1809-1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
 61. Clinicaltrials.gov. Estudio VX-109 2020. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. Clinical Study Report (Study VX18-445-109; version 1.0). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04105972?term=NCT04105972&cond=Cystic+Fibrosis&draw=2&rank=1>
 62. Griese M, Costa S, Linnemann RW, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(3):381-385. DOI: 10.1164/rccm.202008-3176LE.
 63. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40(6):701-714. DOI: 10.1055/s-0039-1697961.
 64. Ng C, Nadig T, Smyth AR, Flume P. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26(6):679-684. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000730.
 65. Kosciak RL, Douglas JA, Zaremba K, et al. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S64-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.09.001.
 66. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4(6):326-31. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10813210.
 67. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(3):267-277. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
 68. Clinicaltrials.gov. Estudio VX-104 2020. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). Clinical Study Report (Study VX18-445-104; version 1.0). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080>. 2020.
 69. Barry PJ, Mall MA, Polineni D, Group VXS. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. Reply. *N Engl J Med* 2021;385(23):2208. DOI: 10.1056/NEJMc2115966.
 70. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(1):64-73. DOI: 10.1164/rccm.202011-4153OC.
 71. Autorización Kaftrio® 2022 por la Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3327002/fr/kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacafto-en-association-avec-kalydeco-mucoviscidose.
 72. Autorización Kaftrio® 2022 por la Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) 2022. Disponible en: <https://www.cadth.ca/elexacaftortezacaftorivacaftor-and-ivacaftor>.
 73. Evaluación Kaftrio® por NICE (The National Health Institute for Health and Care Excellence) 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10566> (última actualización octubre 2020).
 74. Barto TL, Flume PA. Treatment of pulmonary exacerbations in adult cystic fibrosis patients: a review. *Hosp Pract (Minneapolis)* 2018;38(1):26-34. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20469621.
 75. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax* 2018;73(8):731-740. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210394.
 76. Chaudary N. Triplet CFTR modulators: future prospects for treatment of cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:2375-2383. DOI: 10.2147/TCRM.S147164.
 77. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, et al. CFTR modulator therotyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros* 2019;18(1):22-34. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.05.004.

78. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018;379(17):1599-1611. DOI: 10.1056/NEJMoa1807119.
79. EMA 2018. Designación medicamentos huérfanos. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview#:~:text=The%20European%20Medicines%20Agency%20\(EMA,of%20incentives%20in%20the%20EU.](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview#:~:text=The%20European%20Medicines%20Agency%20(EMA,of%20incentives%20in%20the%20EU.)
80. Flume PA, Suthoff ED, Kosinski M, Marigowda G, Quittner AL. Measuring recovery in health-related quality of life during and after pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18(5):737-742. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.12.004.
81. Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 2019;9(1):7234. DOI: 10.1038/s41598-019-43652-2.
82. Knudsen KB, Boisen KA, Katzenstein TL, et al. Living with cystic fibrosis - a qualitative study of a life coaching intervention. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:585-594. DOI: 10.2147/PPA.S159306.
83. Munck A, Kerem E, Ellemunter H, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for minimal function CFTR mutations. *J Cyst Fibros* 2020;19(6):962-968. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.015.
84. FDA (Food and Drug Administration). Symdeko® Product Information. 2018. Boston, Mass: Vertex Pharmaceuticals.
85. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros* 2018;17(2):228-235. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.09.012.
86. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(44):18825-30. DOI: 10.1073/pnas.0904709106.
87. Eckford PD, Li C, Ramjeesingh M, Bear CE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator VX-770 (ivacaftor) opens the defective channel gate of mutant CFTR in a phosphorylation-dependent but ATP-independent manner. *J Biol Chem* 2012;287(44):36639-49. DOI: 10.1074/jbc.M112.393637.
88. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2019;363(21):1991-2003. DOI: 10.1056/NEJMoa0909825.
89. Ramsey BW, Banks-Schlegel S, Accurso FJ, et al. Future directions in early cystic fibrosis lung disease research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(8):887-92. DOI: 10.1164/rccm.201111-2068WS rccm.201111-2068WS [pii].
90. Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, et al. Denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;183(5):627-34. DOI: 201008-1267OC [pii] 10.1164/rccm.201008-1267OC.
91. Davies J, Sheridan H, Bell N, et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1(8):630-638. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70182-6.
92. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, 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(11):902-910. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70218-8.
93. De Boeck K, Munck A, Walker S, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014;13(6):674-80. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.09.005.
94. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, 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(7):524-33. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00201-5.
95. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012;142(3):718-724. DOI: 10.1378/chest.11-2672.
96. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(46):18843-8. DOI: 10.1073/pnas.1105787108.
97. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373(3):220-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
98. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017;5(2):107-118. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.
99. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017;377(21):2013-2023. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
100. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377(21):2024-2035. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847.
101. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihaara J, Montgomery AB. 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):1610-1618. DOI: 10.1378/chest.08-1190.

102. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(9):751-6. (In eng). DOI: 10.1002/ppul.20665.
103. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365(18):1663-72. DOI: 10.1056/NEJMoa1105185.
104. McKone EF, DiMango EA, Sutharsan S, et al. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del-CFTR and a gating mutation. *J Cyst Fibros* 2021;20(2):234-242. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.11.003.
105. EMA. Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials 2012. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-workshop-endpoints-cystic-fibrosis-clinical-trials_en.pdf.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Adelaida Lamas. Unidad de Fibrosis Quística. Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Raras (no oncológicas) y terapias avanzadas. Subnodo de enfermedades raras no oncológicas.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Federación Española de Fibrosis Quística, la Fundación Española de Fibrosis Quística, la Sociedad Española de Fibrosis Quística, la Asociación Española de Pediatría, la Federación Española de Enfermedades Raras, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales de los fármacos moduladores de la proteína CFTR

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS FÁRMACOS MODULADORES DE LA PROTEÍNA CFTR				
Nombre	KAFTRIO® ELEX/TEZ/ IVA	SYMKEVI® TEZ/IVA	KALYDECO® IVA	ORKAMBI® LUM/IVA
Presentación	KAFTRIO®: 100 mg/50 mg/75 mg (56 compr) + KALYDECO®: 150 mg (28 compr)	SYMKEVI®: 100 mg/150 mg (28 compr) + KALYDECO®: 150 mg (28 compr)	KALYDECO® 150 mg (56 compr)	ORKAMBI®: 100mg/125 mg 200 mg/125 mg (112 comp) compr
Posología	Dosis recomendada: 2 compr (100 mg de ELX/50 mg de TEZ/75 mg de IVA) por la mañana y un compr de Kalydeco®: 150 mg de IVA por la noche; con un intervalo de 12 horas, aproximadamente	La dosis recomendada es 1 compr de Symkevi® (100 mg de TEZ/150 mg de IVA) por la mañana y un compr de Kalydeco®: 150 mg de IVA por la noche, con un intervalo de 12 horas, aproximadamente	La dosis recomendada es un compr de Kalydeco® de 150 mg de IVA por la mañana y otro por la por la noche	Adolescentes (>12 años): 400 mg de LUM y 250 mg de IVA cada 12 horas (dos comprimidos de LUM 200 mg/IVA 125 mg cada 12 horas). Niños de 6 a 11 años: 200 mg de LUM y 250 mg de IVA cada 12 horas (dos comprimidos de LUM 100 mg/IVA 125 mg cada 12 horas). Niños de 2 a 5 años (E: off-label): Peso >14 kg: 150 mg de LUM y 188 mg de IVA cada 12 horas (un sobre de granulado cada 12 horas). Peso <14 kg: 100 mg de LUM y 125 mg de IVA cada 12 horas (un sobre de granulado cada 12 horas).
Indicación aprobada en FT	En una pauta de administración combinada con comprimidos de 150 mg de IVA para el tratamiento de las pcFQ de 12 años de edad o mayores, con al menos una mutación <i>p.Phe508del</i> en el gen CFTR	En una pauta de administración combinada con comprimidos de IVA para el tratamiento de pcFQ de 6 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación <i>p.Phe508del</i> o heteroigotos <i>p.Phe508del</i> y una de las siguientes mutaciones en el gen CFTR: <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T</i>	En monoterapia para el tratamiento de adultos, adolescentes, niños y lactantes, de al menos 4 meses y un peso de 5 kg, con FQ y una mutación R117H en el gen CFTR o una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen CFTR: <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R</i> .	Tratamiento de pcFQ de 2 años de edad o mayores homocigotas para la mutación <i>p.Phe508del</i> en el gen CFTR. No financiación en pacientes de 12 años o mayores.
Efectos adversos más frecuentes	Efectos adversos con Kaftrio®: posibles signos de problemas hepáticos, erupción cutánea. Efectos adversos con Kalydeco®: Dolor de estómago (abdominal), aumento de las enzimas hepáticas en la sangre, infección en las vías	Efectos adversos con Symkevi®: cefalea, resfriado común, náuseas, congestión nasal, mareos. Efectos adversos con Kalydeco®: Dolor de estómago (abdominal), aumento de las enzimas hepáticas en la sangre, infección en las vías	Efectos adversos con Kalydeco®: Dolor de estómago (abdominal), aumento de las enzimas hepáticas en la sangre, infección en las vías respiratorias altas, cefalea, mareos, diarrea, cambios en el tipo de bacterias de las secreciones	Efectos adversos con Orkambi®: Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios de fase 3 fueron disnea, diarrea y náuseas. Las reacciones adversas graves incluyeron acontecimientos hepatobiliares, p. ej.,

	respiratorias altas, cefalea, mareos, diarrea, cambios en el tipo de bacterias de las secreciones respiratorias, erupción cutánea.	respiratorias altas, cefalea, mareos, diarrea, cambios en el tipo de bacterias de las secreciones respiratorias, erupción cutánea.	respiratorias, erupción cutánea.	aumento de las aminotransferasas, hepatitis colestásica y encefalopatía hepática.
Utilización de recursos	Dispensación Farmacéutica Hospitalaria	Dispensación Farmacéutica Hospitalaria	Dispensación Farmacéutica Hospitalaria	Dispensación Farmacéutica Hospitalaria
Conveniencia	Tratamiento oral	Tratamiento oral	Tratamiento oral	Tratamiento oral
ELX: elxacaftor; TEZ: tezacaftor; IVA: ivacaftor; compr: comprimidos; FT: Ficha Técnica. FQ: fibrosis quística; pcFQ: personas con FQ; CFTR: gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística;				

Tabla 2. Resultados de la variable principal y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio102) para el genotipo F/FM

ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS CLAVE DE EFICACIA CONJUNTO DE ANÁLISIS COMPLETO DEL ESTUDIO 102 PARA EL GENOTIPO F/FM			
ANÁLISIS	ESTADÍSTICA	PLACEBO N = 203	ELX/TEZ/IVA+IVA N = 200
ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL			
ppFEV ₁ basal (puntos porcentuales)	Media (DE)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Cambio absoluto en el ppFEV ₁ desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	Cambio intragrupal (EE) +Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor p	-0,4(0,5) NP NP	13,9 (0,6) 14,3 (12,7-15,8) p <0,0001
ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS			
Cambio absoluto del ppFEV ₁ valor basal hasta la semana 4 (puntos porcentuales)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor p	-0,2 (0,6) NP NP	13,5 (0,6) 13,7 (12,0-15,3) p <0,0001
Número de ExP desde el valor basal hasta la semana 24‡	Número de acontecimientos (tasa de acontecimientos al año ^{††})	113 (0,98)	41 (0,37)
	Cociente de tasas (IC del 95 %) Valor p	NP NP	0,37 (0,25; 0,55) p <0,0001
cCls (mEq/L) basal	Media (DE)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Cambio absoluto en la cCls desde el valor basal hasta la semana 24 (mEq/L)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor p	-0,4 (0,9) NP NP	-42,2 (0,9) -41,8 (-44,4; -39,3) p <0,0001
Cambio absoluto en la cCls desde el valor basal hasta la semana 4 (mEq/L)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor p	0,1 (1,0) NP NP	-41,2 (1,0) -41,2 (-44,0; -38,5) p <0,0001
Puntuación basal del DR-CFQ-R (puntos)	Media (DE)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor p	-2,7 (1,0) NP NP	17,5 (1,0) 20,2 (17,5-23,0) p <0,0001
Cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 4 (puntos)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor p	-1,9 (1,1) NP NP	18,1 (1,1) 20,1 (16,9-23,2) p <0,0001
IMC basal (Kg/m ²)	Media (DE)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Cambio absoluto en el IMC desde el valor basal hasta la semana 24 (Kg/m ²)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del trat. (IC del 95 %) Valor p	0,09 (0,07) NP NP	1,13 (0,07) 1,04 (0,85-1,23) p <0,0001
<p>‡ Se definió “exacerbación pulmonar” como un cambio en el tratamiento antibiótico (IV, inhalado u oral) debido a 4 o más de los 12 signos/síntomas sino-pulmonares previamente especificados.</p> <p>†† La estimación de la tasa de acontecimientos al año se calculó utilizando 48 semanas al año.</p> <p>ELX: elexacaftor; TEZ: tezacaftor; IVA: ivacaftor; compr: comprimidos; N: tamaño muestral; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; EE: error estándar; NP: no procede; ppFEV₁: valor del flujo espiratorio forzado en el primer segundo con respecto al predicho (en puntos porcentuales); ExP: exacerbaciones pulmonares; DR-CFQ-R: puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida específico de fibrosis quística revisado; IMC: índice de masa corporal ; cCls: concentración de cloro en sudor.</p>			

Tabla 3. Estudio 103. Resultados del análisis de la variable primaria y las secundarias del estudio 103 (F/F)

ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS CLAVE DE EFICACIA CONJUNTO DE ANÁLISIS COMPLETO DEL ESTUDIO 103 PARA EL GENOTIPO F/F			
ANÁLISIS*	ESTADÍSTICA	TEZ/IVA+IVA N = 52	ELX/TEZ/IVA+IVA N = 55
ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL			
ppFEV ₁ basal (puntos porcentuales)	Media (DE)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Cambio absoluto en el ppFEV ₁ desde el valor basal hasta la semana 4 (puntos porcentuales)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor p	0,4 (0,9) NP NP	10,4 (0,9) 10,0 (7,4-12,6) p <0,0001
ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS			
cCl _s basal (mEq/L)	Media (DE)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Cambio absoluto de la cCl _s desde el valor basal hasta la semana 4 (mEq/L)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor p	1,7 (1,8) NP NP	-43,4 (1,7) -45,1 (-50,1; -40,1) p <0,0001
Puntuación basal DR-CFQ-R (puntos)	Media (DE)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R desde el valor basal en la semana 4 (puntos)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor p	-1,4 (2,0) NP NP	16,0 (2,0) 17,4 (11,8-23,0) p <0,0001
<p>* El valor basal para las variables principal y secundarias clave se define como el final del periodo de pre-inclusión de 4 semanas de TEZ/IVA en combinación con IVA.</p> <p>N: tamaño muestral; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; EE: error estándar; NP: no procede; ELX: elexacftor; TEZ: tezacaftor; IVA: ivacaftor; compr: comprimidos; ppFEV₁: valor del flujo espiratorio forzado en el primer segundo con respecto al predicho (en puntos porcentuales); DR-CFQ-R: puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida específico de fibrosis quística revisado; cCl_s: concentración de cloro en sudor.</p>			

Tabla 4. Estudio 109. Resultados del análisis de la variable primaria y las secundarias del estudio 109 (F/F) de 24 semanas

ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS CLAVE DE EFICACIA CONJUNTO DE ANÁLISIS COMPLETO DEL ESTUDIO 109 DE 24 SEMANAS DE DURACIÓN PARA EL GENOTIPO F/F			
ANÁLISIS*	ESTADÍSTICA	TEZ/IVA+IVA N = 88	ELX/TEZ/IVA+IVA N = 87
ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL			
Puntuación basal DR-CFQ-R (puntos)	Media (DE)	73,1 (17,6)	71,2 (19,6)
Cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R desde el valor basal en la semana 24 (puntos)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor p	1,2 (2,0) NP NP	15,9 (2,0) 17,4 (11,7-20,1) p <0,0001
ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS			
Cambio absoluto del ppFEV ₁ basal (puntos porcentuales)	Media (DE)	64,2 (15,1)	63,0 (16,7)
Cambio absoluto en el ppFEV ₁ desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor p	0,4 (0,9) NP NP	10,4 (0,9) 10,2 (8,2-12,1) p <0,0001
cCl _s basal (mEq/L)	Media (DE)	89,8 (11,7)	89,0 (12,2)
Cambio absoluto de la cCl _s desde el valor basal hasta la semana 24 (mEq/L)	Cambio intragrupal (EE) Diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor p	1,7 (1,8) NP NP	-43,4 (1,7) -42,8 (-46,2; -39,3) p <0,0001
<p>* El valor basal para las variables principal y secundarias clave se define como el final del periodo de preinclusión de 4 semanas de TEZ/IVA en combinación con IVA. N: tamaño muestral; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; EE: error estándar; NP: no procede; ELX: elexacaftor; TEZ: tezacaftor; IVA: ivacaftor; compr: comprimidos; ppFEV₁: valor del flujo espiratorio forzado en el primer segundo con respecto al predicho (en puntos porcentuales); DR-CFQ-R: puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida específico de fibrosis quística revisado; cCl_s: concentración de cloro en sudor.</p>			

Tabla 5. Resultados del análisis de la variable primaria y las secundarias del estudio 104. Análisis completo de los genotipos F/FR y F/G

ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS CLAVE DE EFICACIA CONJUNTO DE ANÁLISIS COMPLETO DEL ESTUDIO 104 PARA LOS GENOTIPOS F/FR Y F/G			
ANÁLISIS*	ESTADÍSTICA	GRUPO CONTROL# N = 126	ELX//TEZ/IVA +IVA N = 132
ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL			
ppFEV ₁ basal (puntos porcentuales)	Media (DE)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Cambio absoluto en el ppFEV ₁ desde el valor basal hasta la semana 8 (puntos porcentuales)	Cambio intragrupal (IC del 95 %) Valor p	0,2 (-0,7-1,1) NP	3,7 (2,8-4,6) p <0,0001
ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS			
Cambio absoluto en el ppFEV ₁ desde el valor basal hasta la semana 8 en comparación con el grupo de control (puntos porcentuales)	Diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor p	NP NP	3,5 (2,2-4,7) p <0,0001
cCl _s basal (mEq/L)	Media (DE)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Cambio absoluto de la cCl _s desde el valor basal hasta la semana 8 (mEq/L)	Cambio intragrupal (IC del 95 %) Valor p	0,7 (-1,4; 2,8) NP	-22,3 (-24,5; -20,2) p <0,0001
Cambio absoluto de la cCl _s desde el valor basal hasta la semana 8 en comparación con el grupo control (mEq/L)	Diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor p	NP NP	-23,1 (-26,1; -20,1) p <0,0001
Puntuación basal del DR-CFQ-R (puntos)	Media (DE)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 8 (puntos)**	Cambio intragrupal (IC del 95 %)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0-12,7)
Cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 8 (puntos), en comparación con el grupo de control**	Diferencia del tratamiento (IC del 95 %)	NP	8,7 (5,3-12,1)

* El valor basal para las variables principal y secundarias fue el que tenían los participantes al final del periodo de 4 semanas en tratamiento con IVA (genotipo F/FG) o TEZ/IVA+IVA (genotipo F/FR). # Grupo control con IVA (genotipo F/G) o grupo control con TEZ/IVA+IVA (genotipo F/FR). ELX: elexacaftor; TEZ: tezacaftor; IVA: ivacaftor; N: tamaño muestral; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; NP: no procede; ppFEV₁: valor del flujo espiratorio forzado en el primer segundo con respecto al predicho (en puntos porcentuales); DR-CFQ-R: puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida sobre fibrosis quística revisado; cCl_s: concentración de cloro en sudor.
** NOTA: debido a la pandemia por SARS-CoV 2: el análisis principal se basó en las puntuaciones conjuntas del DR-CFQ-R evaluadas en la clínica y en el domicilio, aunque se realizó un análisis adicional que incluía sólo los datos evaluados en la clínica, y los resultados fueron consistentes con el análisis principal. Los participantes que interrumpieron prematuramente el tratamiento con el fármaco del estudio debían seguir completando todas las visitas programadas del estudio para la espirometría y otras evaluaciones de eficacia.

Tabla 6. Resultados del análisis de la variable primaria y las secundarias del estudio 104 para el genotipo F/G

ANÁLISIS DEL ESTUDIO 104 PARA EL GENOTIPO F/G				
VARIABLE EVALUADA	Tratamiento estudiado ELX/TEZ/IVA+IVA N (50)*	Tratamiento control IVA N (45)*	Cambio en valor absoluto (IC del 95%)	P
Resultados secundarios de interés				
* Cambio absoluto en el ppFEV ₁ (puntos porcentuales) desde el inicio hasta la semana 8 en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo control (IVA)	5,8 (4,2-7,4)	0,1 (-1,6-1,7)	5,7 (3,5-8,0)	<0,0001
* Cambio absoluto en la cCl _s (mEq/L) desde el inicio hasta la semana 8 en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo de control (IVA)	-21,8 (-25,4; -14,6)	-1,8 (-5,7-2,2)	-20,0 (-25,4; -14,6)	<0,0001
* Cambio absoluto en la puntuación del DR-CFQ-R (puntos) desde el inicio hasta la semana 8 en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo de control (IVA)	10,2 (6,6-13,8)	1,3 (-2,5-5,2)	8,9 (3,8-14,0)	0,0008
<p>ELX: elexacaftor (200 mg/día); TEZ: tezacaftor (100 mg/día); IVA: ivacaftor (150 mg/12 horas); N: tamaño muestral; IC: intervalo de confianza; ppFEV₁: valor del flujo espiratorio forzado en el primer segundo con respecto al predicho (en puntos porcentuales); cCl_s: concentración de cloro en sudor; DR-CFQ-R: puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida sobre fibrosis quística revisado. NOTA: debido a la pandemia por SARS-CoV 2: el análisis principal se basó en las puntuaciones conjuntas del DR-CFQ-R evaluadas en la clínica y en el domicilio, aunque se realizó un análisis adicional que incluía sólo los datos evaluados en la clínica, y los resultados fueron consistentes con el análisis principal. Los participantes que interrumpieron prematuramente el tratamiento con el fármaco del estudio debían seguir completando todas las visitas programadas del estudio para la espirometría y otras evaluaciones de eficacia.</p>				

Tabla 7. Resultados del análisis de la variable primaria y las secundarias del estudio 104 para el genotipo F/FR

ANÁLISIS DEL ESTUDIO 104 PARA EL GENOTIPO F/FR				
VARIABLE EVALUADA	Tratamiento estudiado ELX/TEZ/IVA+IVA N (82)*	Tratamiento Control TEZ/IVA+IVA N (81)*	Cambio en valor absoluto (IC del 95%)	P
Resultados secundarios de interés * Cambio absoluto en el ppFEV ₁ (puntos porcentuales) desde el inicio hasta la semana 8 en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo de control TEZ/IVA+IVA	2,5 (1,4-3,5)	0,5 (-0,5-1,5)	2,0 (0,5-3,4)	0,0093
* Cambio absoluto en la cCl _s (mEq/L) desde el inicio hasta la semana 8 en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo de control TEZ/IVA+IVA	-23,1 (-25,6; -20,6)	1,7 (-0,9; 4,3)	-24,8 (-28,4; -21,2)	<0,0001
* Cambio absoluto (puntos) del DR-CFQ-R desde el inicio hasta la semana 8 en el grupo de ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo de control	10,4 (7,2-13,7)	1,9 (-1,4-5.1)	8,5 (4,0-13,1)	0,0003

ELX: elexacaftor (200 mg/día); TEZ: tezacaftor (100 mg/día); IVA: ivacaftor (150 mg/12 horas); N: tamaño muestral; IC: intervalo de confianza; ppFEV₁: valor del flujo espiratorio forzado en el primer segundo con respecto al predicho (en puntos porcentuales); cCl_s: concentración de cloro en sudor; DR-CFQ-R: puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de calidad de vida sobre fibrosis quística revisado. NOTA: debido a la pandemia por SARS-CoV 2: el análisis principal se basó en las puntuaciones conjuntas del DR-CFQ-R evaluadas en la clínica y en el domicilio, aunque se realizó un análisis adicional que incluía sólo los datos evaluados en la clínica, y los resultados fueron consistentes con el análisis principal. Los participantes que interrumpieron prematuramente el tratamiento con el fármaco del estudio debían seguir completando todas las visitas programadas del estudio para la espirometría y otras evaluaciones de eficacia.

Tabla 8. Resumen del cambio absoluto desde el valor basal del estudio pivotal 104 hasta la semana 24 del estudio de extensión abierto (estudio 110) para el genotipo F/G desglosado por las mutaciones más frecuentes

ANÁLISIS DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN 110 (ELEX+TEZ+IVA+IVA) EN LA SEMANA 24 PARA EL GENOTIPO F/FR			
N = 251			
	ppFEV₁ (puntos %)	cCls (mEq/L)	RD-CFQ-R (puntos)
Subgrupo F/G			
n	76	86	92
Media (DE)	5,5 (7,4)	-19,0 (17,8)	10,5 (13,8)
F/G551D			
n	48	54	59
Media (DE)	7,7 (7,3)	-23,3 (19,5)	10,8 (10,3)
F/R117H			
n	11	15	15
Media (DE)	1,3 (6,4)	-12,0 (9,7)	8,1 (20,5)

Abreviaturas: ELX: elexacaftor (200 mg/día); TEZ: tezacaftor (100 mg/día); IVA: ivacaftor (150 mg/12 horas); F/FR: genotipo p.Phe508del/activación de canal (G); DE: desviación estándar; n: número de sujetos; ppFEV₁: flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) calculado sobre el porcentaje del predicho para su edad, talla y sexo; cCls: concentración de cloro del sudor; RD-CFQ-R: dominio respiratorio (DR) de la encuesta de CdV específica para pcFQ revisada (CFQ-R).

Tabla 9. Resumen del cambio absoluto, desde el valor basal del estudio pivotal 104 hasta la semana 24, del estudio de extensión abierto (estudio 110) para el genotipo F/FR desglosado por las mutaciones de FR más frecuentes

ANÁLISIS DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN 110 (ELEX+TEZ+IVA+IVA) EN LA SEMANA 24 PARA EL GENOTIPO F/FR			
N = 251			
	ppFEV₁	cCl_s	RD-CFQ-R
	(puntos %)	(mEq/L)	(puntos)
Subgrupo F/FR			
n	129	143	157
Media (DE)	3,2 (5,4)	-26,4 (17,3)	9,6 (14, 1)
F/3849+10kb C>T			
n	31	33	37
Media (DE)	3,8(5,6)	-17,5 (9,7)	15,7 (15,3)
F/2789+5G>A			
n	29	32	34
Media (DE)	5,1 (5,3)	-39,5 (13,0)	9,0 (13,6)
F/A4SSE			
n	21	20	21
Media (DE)	3,3 (7,0)	-43,9 (7,4)	9,2 (11,0)
F/3272-26A>G			
n	16	18	19
Media (DE)	1,6 (4,4)	-33,3 (14,9)	2,7 (11,6)
F/D1152H			
n	7	9	10
Media (DE)	0,7 (34)	-1,0 (9,0)	8,8 (17,1)
F/L206W			
n	6	5	6
Media (DE)	1,2 (6,5)	-15,8 (10,8)	8,3 (23,3)
FP67L			
n	6	8	10
Media (DE)	2,5 (2,7)	-11,0 (8,3)	9,4 (8,7)

Abreviaturas: ELX: elexacaftor (200 mg/día); TEZ: tezacaftor (100 mg/día); IVA: ivacaftor (150 mg/12 horas); F/FR: genotipo *p.Phe508del*/función residual; n: número de sujetos; ppFEV₁: flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) calculado sobre el porcentaje del predicho para su edad, talla y sexo; cCl_s: concentración de cloro del sudor; RD-CFQ-R: dominio respiratorio (DR) de la encuesta de CdV específica para pcFQ revisada (CFQ-R); DE= desviación estándar

Figura 1. Estudio de extensión 105. Análisis por separado de los genotipos F/FM (procedentes del estudio 102) y del genotipo F/F (procedentes del estudio 103)

