

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-413/VI/12122025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) en una pauta de administración combinada con ivacaftor (Kalydeco®) para el tratamiento de la fibrosis quística en pacientes a partir de 2 años con al menos una mutación que no sea de Clase I en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)

Fecha de publicación: 12 de diciembre de 2025

## Índice

Introducción .....	2
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) .....	3
Farmacología .....	4
Eficacia .....	4
Estudio 445-102 .....	4
Estudio 445-103 .....	5
Estudio 445-104 .....	5
Estudio 445-106 .....	6
Estudio 445-109 .....	6
Estudio 445-111 .....	7
Estudio 445-116 .....	7
Estudio 445-124 .....	7
Estudios de extensión .....	8
Estudios en vida real .....	9
Seguridad .....	10
Discusión .....	11
Conclusión .....	14
Grupo de expertos .....	16
Anexo .....	17
Referencias .....	20

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica y progresiva, de origen genético, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (1-3). La CFTR 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, aparatos reproductores masculino y femenino, hígado y vías biliares, entre otros órganos y sistemas. Su disfunción conduce a un transporte alterado de cloro, sodio, bicarbonato y agua, que da lugar a secreciones viscosas 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 enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave es la primera causa de morbimortalidad en las personas con FQ y, la insuficiencia pancreática exocrina, se produce aproximadamente en el 85-90% de los casos (1,2). Las personas con FQ tienen una importante carga de enfermedad, con un deterioro físico y pulmonar que, junto con las complicaciones asociadas, como la malnutrición, enfermedad hepática relacionada con FQ (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 (1,2,6).

Las mutaciones del gen *CFTR* se agrupan en 6 clases (I-VI) en función de su repercusión en la función de la proteína CFTR, su síntesis o su transporte hasta la membrana plasmática (7):

- **Clase I:** incluye mutaciones que producen cambios en el marco de lectura (*frameshift*), mutaciones sin sentido (codón de *stop*) o mutaciones que afectan al proceso de ensamblaje (*splicing*), lo que da lugar a una expresión muy reducida o ausente de CFTR.
- **Clase II:** mutaciones que afectan al plegamiento de la proteína, que impiden su síntesis o que inducen su degradación prematura, reduciendo gravemente el número de moléculas de CFTR que alcanzan la superficie celular. A esta clase pertenece la mutación *F508del*, que es la más frecuente, presente en, aproximadamente, el 80% de los pacientes con FQ en Europa (8).
- **Clase III:** mutaciones que alteran la regulación del canal de CFTR, reduciendo su probabilidad de apertura.
- **Clase IV:** mutaciones que reducen la conductancia del canal. La proteína CFTR se expresa en la membrana y puede abrirse, pero el poro de conducción iónica está alterado, lo que disminuye el paso de iones por cada canal abierto (es decir, la conductancia unitaria).
- **Clase V:** mutaciones que no alteran la conformación de la proteína, pero resultan en una producción reducida debido a anomalías en el promotor o de *splicing*.
- **Clase VI:** mutaciones que reducen la estabilidad de CFTR. Se produce una proteína funcional que alcanza la membrana plasmática, pero su tasa de internalización o recambio se acelera.

Otra forma de clasificar las mutaciones es por la cantidad total de cloro excretada por la CFTR, de forma que se establecen los siguientes tipos de mutaciones:

- **Mutaciones de función residual (FR):** dan lugar a una reducción modesta del transporte de cloro mediado por CFTR (incluyen mutaciones de clase IV y V).
- **Mutaciones de función mínima (FM):** no se produce CFTR o lo hace en muy escasa cantidad, por lo que la excreción de cloro es mínima (incluyen mutaciones de clase I, II y VI).
- **Mutaciones de apertura/activación de canal o *gating* (G):** baja probabilidad de apertura del canal en comparación con la CFTR normal (comparables a las mutaciones MF), se suele acompañar de una excreción muy baja de cloro y de síntomas graves de FQ en varios órganos o sistemas.

La prevalencia de la FQ es inferior a 1 caso por cada 10.000 habitantes en la Unión Europea (UE) (9). En España, el registro español de pacientes con FQ, publicado en febrero de 2025 y correspondiente al año 2022, notificó un total de 2.476 pacientes con diagnóstico confirmado, de los cuales 2.578 se encontraban en seguimiento al final de ese año. Entre los pacientes vivos, no trasplantados y en seguimiento (n=2.266), un 70,7% (n=1.602) tenía 12 años o más y era portador de, al menos, en un alelo con la mutación *F508del*. La media de edad de diagnóstico en España en el momento actual, gracias al cribado neonatal de la FQ (CN-FQ), se sitúa alrededor de los 4 meses de vida (10).

Los tratamientos disponibles para la FQ se pueden clasificar en dos grupos (6,11):

1. Terapias destinadas al control de los síntomas, complicaciones y comorbilidades de la enfermedad, que incluyen antibióticos, mucolíticos, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, suplementos nutricionales y fisioterapia respiratoria, entre otros.
2. Fármacos moduladores de CFTR cuyo objetivo es corregir el defecto funcional de la proteína CFTR alterada.

Se recomienda la administración simultánea de ambos tipos de tratamiento para mantener y mejorar la función pulmonar, reducir el riesgo de infecciones, exacerbaciones pulmonares y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, no existen tratamientos que cubran todos los genotipos existentes para el gen *CFTR* (6,11).

En la actualidad, los tratamientos moduladores de la CFTR autorizados por la EMA incluyen:

- **Ivacaftor en monoterapia (IVA):** para pacientes con FQ que presenten una mutación *R117H* en el gen *CFTR* o una de las siguientes mutaciones de clase III: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R* (12).
- **Lumacaftor + ivacaftor (LUM/IVA):** para pacientes con FQ homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (13).
- **Tezacaftor + ivacaftor (TEZ/IVA):** para pacientes con FQ homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una de las siguientes mutaciones en el gen *CFTR*: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T* (14).
- **Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (ELX/TEZ/IVA):** para pacientes con al menos una mutación que no sea de Clase I en el gen *CFTR* (15).
- **Deutivacaftor + tezacaftor + vanzacaftor (D-IVA/TEZ/VNZ):** para pacientes con al menos una mutación que no sea de Clase I en el gen *CFTR* (16).

En la tabla A1 (anexo), se muestran las características principales de los fármacos moduladores de *CFTR* autorizados en UE.

## **Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®)**

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®), en una pauta de administración combinada con ivacaftor (Kalydeco®), está indicado para el tratamiento de la FQ en pacientes a partir de 2 años con, al menos, una mutación que no sea de Clase I en el gen *CFTR* (15).

La pauta posológica recomendada varía con la edad y el peso. Está recogida en la en la tabla A2 (anexo) y, con más detalle, en la ficha técnica del producto (15).

Únicamente los profesionales sanitarios con experiencia en el tratamiento de la FQ deben prescribir ELX/TEZ/IVA. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la

presencia de al menos una mutación en *CFTR* que responde al tratamiento en función de los datos clínicos y/o *in vitro* (con un ensayo de genotipo) (15).

La lista de mutaciones del *CFTR* que pueden responder a ELX/TEZ/IVA está recogida en la ficha técnica. Hay un número limitado de pacientes que presentan mutaciones no enumeradas en la ficha técnica que pueden responder a ELX/TEZ/IVA. En estos casos, se puede considerar su uso cuando el médico considere que los posibles beneficios superan los posibles riesgos y bajo una estrecha supervisión médica. Esto excluye a los pacientes con dos mutaciones de clase I, ya que no se espera que respondan al tratamiento modulador (15).

Se debe reducir la dosis de ELX/TEZ/IVA cuando se administra de forma concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática moderada; Si se utiliza, se debe hacer con precaución a una dosis reducida. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con ELX/TEZ/IVA (15).

## Farmacología

ELX y TEZ son correctores de la proteína CFTR que se unen a sitios distintos de esta proteína y ejercen un efecto aditivo, facilitando su procesamiento celular y transporte hasta la superficie apical de la célula epitelial. Esto incrementa la cantidad de proteína CFTR presente en la superficie celular en comparación con el uso de cada molécula por separado. IVA, por su parte, aumenta la probabilidad de apertura (activación) del canal de la proteína CFTR en la superficie celular (15).

El efecto combinado de ELX, TEZ e IVA da lugar a un incremento tanto en la cantidad como en la función de CFTR en la superficie celular, lo que se traduce en un aumento de la actividad de CFTR, medida según el transporte de cloruro mediado por esta proteína (15).

## Eficacia

Los datos de eficacia de ELX/TEZ/IVA en pacientes con FQ proceden de 8 estudios de fase 3. A continuación se resumen las características y resultados más relevantes de los mismos.

### Estudio 445-102

El estudio 445-102 (EudraCT: 2018-000183-28; clinicaltrials.gov: NCT03525444) consistió en un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración (17).

Incluyó un total de 403 pacientes de edad ≥12 años que presentaban una mutación *F508del* en un alelo y una mutación de función mínima (MF) en el segundo alelo (genotipo F/MF). La edad media (DE) fue de 26,2 (10,5) años. Los alelos más frecuentes con función mínima evaluados en el estudio fueron *C542X*, *W1282X*, *R553X* y *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* y *1898+1G→A*; *3659delC* y *394delTT*; *CFTRdelE2,3*; y *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* y *R560T*. El ppVEF<sub>1</sub> (porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo) medio basal fue de 61,4 puntos porcentuales (rango: 32,3 a 97,1). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir ELX/TEZ/IVA+IVA (n=200) o placebo (n=203) (15).

La variable principal fue el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 24. El tratamiento con IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA, en comparación con placebo, dio lugar a una diferencia estadísticamente significativa en el ppVEF<sub>1</sub> de 14,3 puntos porcentuales (IC 95 %: 12,7-15,8; p<0,0001). Esta diferencia se observó en la primera evaluación el día 15 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas. Se observaron diferencias en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, el ppVEF<sub>1</sub> basal, el sexo y la región geográfica. Un total de 18

pacientes que recibieron IVA/TEZ/ELX en combinación con IVA presentaron un ppVEF<sub>1</sub> basal <40 puntos porcentuales. La seguridad y la eficacia en este subgrupo fueron coherentes con las observadas en la población global (15).

Se observó una mejora estadísticamente significativa, en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA, en relación con placebo en la diferencia absoluta de la concentración de cloruro en sudor (cCl<sub>s</sub>) en la semana 24, con una diferencia de -41,8 mmol/L (IC 95%: -44,4 a -39,3; p<0,0001); en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de la FQ revisado (DR-CFQ-R) de 20,2 puntos (IC 95%: 17,5- 23; p < 0,0001) y en el índice de masa corporal (IMC), con una diferencia media de 1,04 Kg/m<sup>2</sup> (IC95%: 0,85-1,23; p < 0,0001) desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con el grupo placebo. El número de exacerbaciones pulmonares (ExP) durante el periodo de estudio fue de 113 en el grupo placebo y 41 en el grupo ELX/TEZ/IVA, siendo el RR=0,37 (IC 95%: 0,25-0,55; p <0,0001) (15).

Los pacientes que completaron este estudio pudieron entrar en el estudio de extensión abierto 445-105, cuyos resultados se resumen en un apartado posterior de este informe.

### Estudio 445-103

El estudio 445-103 (EudraCT: 2018-000184-89; clinicaltrials.gov: NCT03525548) es un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo (TEZ/IVA) de 4 semanas de duración (18).

Incluyó un total de 107 pacientes de edad ≥12 años homocigóticos para la mutación *F508del* (genotipo F/F). Todos los pacientes recibieron TEZ/IVA + IVA durante un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas y, a continuación, fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir ELX/TEZ/IVA + IVA (n=55) o TEZ/IVA + IVA (n=52) durante un periodo de tratamiento doble ciego de 4 semanas. La edad media (DE) fue de 28,4 (11,1) años. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal, tras el periodo de preinclusión, fue de 60,9 puntos porcentuales (rango: 35,0 a 89,0) (15).

La variable principal fue el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 4 del periodo de tratamiento doble ciego. El tratamiento con ELX/TEZ/IVA en combinación con IVA, en comparación con TEZ/IVA en combinación con IVA, dio lugar a una diferencia estadísticamente significativa en el ppVEF<sub>1</sub> de 10,0 puntos porcentuales (IC 95%: 7,4-12,6; p<0,0001). Se observaron diferencias en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, el ppVEF<sub>1</sub> basal, el sexo y la región geográfica (15).

Se observó un cambio estadísticamente significativo, en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA, en relación con TEZ/IVA+IVA en la diferencia absoluta de cCl<sub>s</sub> en la semana 4, con una diferencia de -45,1 mmol/L (IC95%: -50,1 a -40,1; p<0,0001) y en la puntuación del DR-CFQ-R de 17,4 puntos (IC95%: 11,8 a 23,0; p<0,0001) (15).

Los pacientes que completaron este estudio pudieron entrar en el estudio de extensión abierto 445-105, cuyos resultados se resumen en un apartado posterior de este informe.

### Estudio 445-104

El estudio 445-104 (EudraCT: 2018-002835-76; clinicaltrials.gov: NCT04058353) consistió en un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo (TEZ/IVA o IVA) de 8 semanas de duración (19).

Incluyó un total de 258 pacientes de edad ≥12 años con una mutación *F508del* en un alelo y una mutación de apertura del canal (G) o de actividad residual del gen *CFTR* (RF). Este estudio también contó con un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas de duración, durante el cual, los pacientes con genotipo F/G o F/R117H recibieron IVA y los pacientes con genotipo F/RF recibieron TEZ/IVA + IVA. A continuación, los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir ELX/TEZ/IVA + IVA (n=132) o para continuar recibiendo el tratamiento que recibían durante el periodo de preinclusión (n=126). La edad media (DE) de los pacientes incluidos fue de 37,7 (14,5) años. El 63,2% de los pacientes presentaban un genotipo F/RF (comparador TEZ/IVA+IVA) y el 36,8% presentaba un gentotipo F/G (comparador IVA). El ppVEF<sub>1</sub> medio basal, tras el periodo de preinclusión, fue de 67,6 puntos porcentuales (rango: 29,7 a 113,5) (15).

La variable principal fue el cambio intragrupal absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 8 para el grupo de ELX/TEZ/IVA + IVA. El tratamiento con ELX/TEZ/IVA + IVA, produjo una diferencia estadísticamente significativa en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal de 3,7 puntos porcentuales (IC 95 %: 2,8 a 4,6; p<0,0001). Se observaron mejoras globales en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, el ppVEF<sub>1</sub> basal, el sexo, la región geográfica y los grupos de genotipos (F/G o F/RF) (15).

Las variables secundarias se evaluaron en comparación con el grupo control. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el ppVEF<sub>1</sub> del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA en comparación con el grupo control, con una diferencia media de tratamiento de 3,5 puntos porcentuales (IC 95%: 2,2 a 4,7; p<0,0001); y de la cCl<sub>5</sub> hasta la semana 8, con una diferencia absoluta entre los grupos de tratamiento de -23,1 mmol/L (IC 95%: -26,1 a -20,1; p<0,0001). En la puntuación del DR-CFQ-R, la diferencia entre los grupos de tratamiento fue de 8,7 puntos (IC 95%: 5,3 a 12,1) (15).

En un análisis de subgrupos de pacientes con el genotipo F/G, la diferencia del tratamiento de ELX/TEZ/IVA + IVA (N=50) en comparación con IVA (N=45) en el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> fue de 5,8 puntos porcentuales (IC95 %: 3,5 a 8,0). En un análisis de subgrupos de pacientes con el genotipo F/RF, la diferencia del tratamiento de ELX/TEZ/IVA + IVA (N=82) en comparación con TEZ/IVA + IVA (N=81) en el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> fue de 2,0 puntos porcentuales (IC 95 %: 0,5 a 3,4). Los resultados de los subgrupos de genotipos F/G y F/RF en cuanto a la concentración de cloruro en el sudor y la puntuación del DR-CFQ-R fueron coherentes con los resultados globales (15).

## Estudio 445-106

El estudio 445-106 (EudraCT: 2018-001695-38; clinicaltrials.gov: NCT03691779) consistió en un estudio abierto, no controlado, de 24 semanas de duración (20).

Incluyó un total de 66 pacientes de entre 6 y 11 años (edad media = 9,2 años) homocigóticos para la mutación *F508del* (genotipo F/F) o heterocigóticos para la mutación *F508del*/con una mutación de función mínima (genotipo F/MF). Todos los pacientes recibieron tratamiento (en función de su peso) con ELX/TEZ/IVA + IVA. Los pacientes tenían un ppVEF<sub>1</sub> ≥40 % y pesaban ≥15 kg en la selección. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal fue de 88,8 puntos porcentuales (rango: 39,0 a 127,1) (15).

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de ELX/TEZ/IVA + IVA. La eficacia se evaluó como un objetivo secundario, junto con la evaluación de la farmacocinética (15).

El cambio absoluto desde el ppVEF<sub>1</sub> basal hasta la semana 24 fue de 10,2 puntos porcentuales (IC95 %: 7,9 a 12,6); el cambio en la puntuación del DR-CFQ-R fue de 7,0 puntos (IC95 %: 4,7 a 9,2); el cambio en la puntuación z del IMC por edad fue de 0,37 (IC 95%: 0,26 a 0,48); el cambio en la puntuación z score del peso por edad fue de 0,25 (IC 95 %: 0,16 a 0,33); el cambio en la puntuación z score de la estatura por edad fue de -0,05 (IC 95 %: -0,12 a 0,01). El cambio en el índice de aclaramiento pulmonar (LCl<sub>2,5</sub>) hasta la semana 24 fue de -1,71 (IC 95 %: -2,11 a -1,30) (15,20).

Los pacientes que completaron este estudio pudieron entrar en el estudio de extensión abierto 445-107, cuyos resultados se resumen en un apartado posterior de este informe.

## Estudio 445-109

El estudio 445-109 (EudraCT: 2019-001735-31; clinicaltrials.gov: NCT04105972) consistió en un ensayo clínico de fase 3b, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo (TEZ/IVA), de 24 semanas de duración (21).

Incluyó un total de 175 pacientes de edad ≥12 años homocigóticos para la mutación *F508del* (genotipo F/F). Este estudio contó con un periodo de preinclusión abierto de 4 semanas de duración, durante el cual, los pacientes recibieron TEZ/IVA + IVA. A continuación, los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir ELX/TEZ/IVA + IVA (n=87) o TEZ/IVA + IVA (n=88) durante 24 semanas. La edad media (DE) fue de 27,8 (11,4) años. La puntuación DR-CFQ-R basal fue de 72,2 puntos (DE=18,6).

La variable principal fue el cambio absoluto en la puntuación DR-CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 24. El tratamiento con ELX/TEZ/IVA + IVA, en comparación con TEZ/IVA + IVA, produjo una mejora estadísticamente significativa en la puntuación DR-CFQ-R de 15,9 puntos (IC 95 %: 11,7 a 20,1;  $p<0,0001$ ). En cuanto a las variables secundarias, se produjo una diferencia estadísticamente significativa del ppVEF<sub>1</sub> de 10,2 puntos porcentuales (IC95%: 8,2 a 12,1;  $p<0,0001$ ); de la cCl<sub>1</sub> de -42,8 mmol/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.

### Estudio 445-111

El estudio 445-111 (EudraCT: 2020-002251-38; clinicaltrials.gov: NCT04537793) fue un estudio abierto de 24 semanas de duración en pacientes de entre 2 y 6 años (edad media = 4,1 años) (22).

Incluyó un total de 75 pacientes homocigóticos para la mutación *F508del* (genotipo F/F) o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una mutación de función mínima (genotipo F/MF). Todos los pacientes recibieron ELX/TEZ/IVA en función de su peso (15).

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de ELX/TEZ/IVA. La eficacia se evaluó como un objetivo secundario, junto con la evaluación de la farmacocinética (15).

El cambio absoluto de la cCl<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 24 fue de -57,9 mmol/L (IC 95 %: -61,3 a -54,6). El cambio absoluto en el LCl<sub>2,5</sub> desde el valor basal hasta la semana 24 se evaluó únicamente en pacientes de 3 a 6 años (N=63), este cambio fue de -0,83 (IC95 %: -1,01 a -0,66) (15).

### Estudio 445-116

El estudio 445-116 (EudraCT: 2019-003554-86; clinicaltrials.gov: NCT04353817) consistió en un ensayo clínico de fase 3b aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 24 semanas de duración (23).

Incluyó un total de 121 pacientes de entre 6 y 12 años heterocigóticos para la mutación *F508del* y una mutación de función mínima (genotipo F/MF). Para su inclusión, los pacientes debían pesar  $\geq 15$  kg. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir placebo (n=61) o ELX/TEZ/IVA + IVA (n=60), con dosis definidas en función de su peso. La edad media (DE) fue de 9,2 (1,7) años. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal fue de 89,3 puntos porcentuales (rango: 44,6 a 121,8). El LCl<sub>2,5</sub> medio basal fue de 10,01 unidades (intervalo: 6,91 a 18,36) (15,23).

La variable principal fue el cambio absoluto en el LCl<sub>2,5</sub>. La media de mínimos cuadrados de la diferencia entre tratamientos para el grupo de ELX/TEZ/IVA + IVA frente a placebo en la semana 24 fue de -2,26 (IC95 %: -2,71 a -1,81;  $p<0,0001$ ) (15,23).

### Estudio 445-124

El estudio 445-124 (EudraCT: 2021-005320-38; clinicaltrials.gov: NCT05274269) es un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración.

Este estudio se llevó a cabo en pacientes no portadores de la mutación *F508del*. Incluyó un total de 307 pacientes de edad  $\geq 6$  años. Fueron elegibles para el estudio aquellos pacientes que tenían, al menos, una de las 18 mutaciones elegibles y no tenían ninguna de las 11 mutaciones excluyentes en *CFTR* recogidas en la tabla A3 (anexo). La edad media (DE) de los pacientes fue de 33,5 (16,0) años. La mayor parte de los pacientes presentaban una mutación RF (73,3%). El ppVEF<sub>1</sub> medio basal fue de 67,7 puntos porcentuales (rango: 34,0 a 108,7) (6,15,24).

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir ELX/TEZ/IVA + IVA (n=205) o placebo (n=102). La variable principal fue el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 24. El tratamiento con ELX/TEZ/IVA + IVA, produjo una mejora estadísticamente significativa en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal de 9,2 puntos

porcentuales (IC 95 %: 7,2 a 11,3;  $p<0,0001$ ) (15). El beneficio observado en el ppVEF<sub>1</sub> fue consistente en todos los subgrupos pre-especificados (edad, sexo y ppVEF<sub>1</sub> basal) (6).

Con respecto a las variables secundarias, se observó un cambio estadísticamente significativo, en el grupo ELX/TEZ/IVA+IVA, en relación con placebo en la diferencia absoluta de cCIs en la semana 24, con una diferencia de -28,3 mmol/L (IC95%: -32,1 a -24,5;  $p<0,0001$ ); en la puntuación del DR-CFQ-R de 19,5 puntos (IC95%: 15,5 a 23,5;  $p<0,0001$ ); en el IMC, con una diferencia de 0,47 kg/m<sup>2</sup> (IC 95 %: 0,24 a 0,69;  $p<0,0001$ ); en el peso corporal, con una diferencia de 1,3 kg (IC95 %: 0,6 a 1,9;  $p<0,0001$ ); y en el número de ExP, con un RR=0,28 (IC95 %: 0,15 a 0,51;  $p<0,0001$ ) (15).

El análisis de subgrupos por mutación (respondedora en células tiroideas de rata Fisher [FRT] *vs.* mutaciones que afectan al *splicing*) mostró resultados comparables, para ambos subgrupos, en términos de ppVEF<sub>1</sub> y DR-CFQ-R, aunque se encontraron diferencias entre estos subgrupos en términos de cCIs, con un cambio medio desde el valor basal de -35,4 mmol/L (DE=20,4) para el subgrupo de pacientes con mutaciones FRT-respondedoras y de -15,4 mmol/L (DE=10,4) para el subgrupo con mutaciones de *splicing* (6).

Para 12 mutaciones (9 FRT-respondedoras y 3 de *splicing*), se disponía de datos de  $\geq 5$  pacientes. Los resultados en los subgrupos de pacientes de estas 12 mutaciones fueron generalmente consistentes con los obtenidos en la población global en términos de ppVEF<sub>1</sub>, cCIs y DR-CFQ-R, aunque los cambios absolutos desde los valores basales variaban entre las distintas mutaciones. El cambio medio absoluto en ppVEF<sub>1</sub> varió entre 3,4 (DE=5,1) y 17,3 (DE=10,0) puntos porcentuales; en el caso del cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación DR-CFQ-R, los resultados oscilaron entre los 8,1 (DE=23,2) y los 31,4 (DE=17,8) puntos (6).

Un total de 20 pacientes portaban la mutación *N1303K* como segundo alelo. Los resultados en estos pacientes fueron consistentes con los de la población global, con un cambio promedio desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> de 13,4 puntos porcentuales (DE=12,6), en la cCIs de -27,3 mmol/L (DE=16,8) y en la puntuación DR-CFQ-R de 15,9 puntos (DE=19,5) (6).

Se realizó un análisis de eficacia *post hoc* en 31 pacientes de 6 a 12 años, de los cuales 23 recibieron ELX/TEZ/IVA + IVA. El cambio medio (DE) respecto al valor basal fue del 10,2 % (16,2) para el ppVEF<sub>1</sub> y de -37,7 mmol/l (18,8) para la cCIs (6).

Los pacientes que completaron este estudio, pudieron entrar al estudio de extensión abierto 445-125, si bien los datos disponibles actualmente son limitados (4 semanas adicionales), por lo que no se han recogido en este informe (6).

## Estudios de extensión

### Estudio 445-105

El estudio 445-105 (EudraCT: 2018-000185-11; Clinicaltrials.gov: NCT03525574) fue un estudio de extensión abierto, de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con ELX/TEZ/IVA + IVA. Los pacientes que completaron los estudios 445-102 (N=339) y 445-103 (N=107) pudieron entrar en el estudio de extensión 445-105 para recibir ELX/TEZ/IVA + IVA (25).

La exposición media de ELX/TEZ/IVA + IVA fue de 172,6 semanas. Durante el estudio, los pacientes de los grupos control de los estudios originales mostraron mejoras en las variables de eficacia acordes a las observadas en los pacientes que recibieron ELX/TEZ/IVA + IVA en los estudios originales. Las mejoras observadas se mantuvieron a lo largo de las 192 semanas (15,25).

### Estudio 445-107

Consistió en un estudio de extensión abierto, de dos partes (parte A y parte B) y de 192 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con ELX/TEZ/IVA a largo plazo en pacientes que completaron el estudio 445-106. Las variables de eficacia se incluyeron como variables secundarias. El análisis final de este estudio se realizó en 64 pacientes pediátricos de 6 años o mayores. Con 192 semanas adicionales de tratamiento, se mostraron mejoras

sostenidas en el ppVEF<sub>1</sub>, en el cCI<sub>1</sub>, en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R y en el LCI<sub>2,5</sub>, coherentes con los resultados observados en el estudio 445-106 (15).

## Estudios en vida real

### Burgel et al. 2021

Se trata de un estudio observacional prospectivo que incluyó a todos los pacientes que recibieron ELX/TEZ/IVA en Francia a través de un programa de acceso temprano, entre diciembre de 2019 y agosto de 2020. Los pacientes debían tener  $\geq 12$  años, una mutación *F508del*/y enfermedad respiratoria avanzada (ppVEF<sub>1</sub> <40) (26).

Se incluyeron 245 pacientes, de los cuales 186 nunca habían sido tratados con un modulador de CFTR. La mediana del tiempo de seguimiento tras el inicio fue de 84 días (intervalo: 16 a 209). La media del incremento del ppVEF<sub>1</sub> en valor absoluto fue de 15,1 (IC 95%; 13,8 a 16,4;  $p < 0,0001$ ) y la media de incremento de peso fue de 14,2 Kg (IC 95%; 13,9-14,6;  $p < 0,0001$ ) (26).

Aunque 16 pacientes estaban en lista de espera 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 (26).

### Martin et al. 2022

Se trata de un estudio observacional prospectivo en el que participaron las 47 unidades de FQ de Francia. De entre 331 pacientes con FQ y enfermedad avanzada que iniciaron el tratamiento con ELX/TEZ/IVA en Francia a través de un programa de acceso temprano (con los criterios de acceso especificados en el apartado dedicado al estudio de Burgel), se identificaron 65 pacientes candidatos a trasplante pulmonar (17 en lista de espera y 48 considerados para entrar en lista en los 3 meses siguientes) (27).

La mediana de seguimiento fue de 363 días (rango intercuartílico: 329 a 377). Al final del periodo de seguimiento, habían sido trasplantados 2 pacientes (uno de ellos a los 5 días y el otro a los 11 días después del inicio del tratamiento), 2 estaban en lista de espera para trasplante y 61 dejaron de cumplir los criterios para trasplante. La mejora en el porcentaje en valor absoluto del ppVEF<sub>1</sub> al mes fue de 13,4% (IC 95%: 10,3 a 16,5;  $p < 0,0001$ ) 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 (27).

### Estudio CFD-016

CFD-016 fue un estudio observacional y retrospectivo que evaluó los resultados clínicos en el mundo real en pacientes a partir de 6 años. Los pacientes tenían al menos una mutación que respondía a ELX/TEZ/IVA y no tenían una mutación *F508del*. El estudio incluyó a 422 pacientes, con un total de 82 mutaciones no *F508del* representadas que respondían a ELX/TEZ/IVA (en función de los datos de FRT *in vitro*). El ppVEF<sub>1</sub> medio basal fue del 74,15% (15). El 55,45% de los pacientes habían sido tratados previamente con moduladores de *CFTR* (6).

Tras una mediana de seguimiento de 1,31 años, el cambio medio en el ppVEF<sub>1</sub> fue de 4,53 puntos porcentuales (IC95%: 3,5 a 5,56). En el subgrupo de pacientes que habían recibido moduladores de CFTR previamente, el beneficio fue algo menor, de 3,32 puntos porcentuales (IC95%: 2,06 a 4,58). Casi todos los subgrupos según la mutación en *CFTR* que incluían  $\geq 5$  pacientes mostraron una mejoría en el ppVEF<sub>1</sub> a lo largo de ese tiempo, excepto el subgrupo con la mutación *R74W*. La magnitud de los cambios observados varió sustancialmente entre las diferentes mutaciones, con un rango que fue desde -4,0 puntos porcentuales (DE=7,6) para la mutación *R74W* (n=8) hasta 25,7 puntos porcentuales (DE)19,8 para la mutación *R1066H* (n=6) (6,15).

Burgel et al. 2024

Consistió en un estudio observacional prospectivo con datos de vida real obtenidos en un programa de uso compasivo francés, que incluyó 479 pacientes con FQ  $\geq 6$  años sin variantes *F508del*. Estos pacientes recibieron tratamiento con ELX/TEZ/IVA durante 4-6 semanas. Su respuesta al tratamiento fue evaluada por un comité centralizado en función de una combinación de resultados (incluyendo síntomas clínicos, peso, tratamientos concomitantes, cCIs y ppVEF<sub>1</sub>). El Comité también evaluó la respuesta de variantes individuales de *CFTR* (6,28).

La FQ es una enfermedad recesiva, por lo que una respuesta clínica implica que, al menos, una de las variantes que presente el paciente contribuye a este efecto. Por lo tanto, en los pacientes respondedores, sólo se puede concluir que una variante responde al tratamiento si el paciente es homocigótico para esa variante o si es heterocigótico y se sabe que la otra variante no responde al tratamiento.

De los 479 pacientes incluidos, 443 no habían recibido previamente ningún modulador de *CFTR*. De estos 443, 83 portaban al menos una de las variantes de *CFTR* aprobadas por la FDA y 360 portaban otras variantes. La mejora global en ppVEF<sub>1</sub> fue del 7,75% (6,28).

- De los 83 pacientes *naïve* con variantes *CFTR* aprobadas por la FDA, respondieron 81 (98%), con una mejora en el ppVEF<sub>1</sub> de 11,1 puntos porcentuales (IC 95 %: 8,4 a 13,7).
- De los 360 pacientes *naïve* sin variantes aprobadas por la FDA, 117 (49%) fueron respondedores (ppVEF<sub>1</sub> = 13,2 puntos porcentuales; IC 95 %: 11,4 a 15,0).

En total, el estudio incluyó 251 variantes individuales de *CFTR* de las cuales 64 (28 de ellas aprobadas por la FDA) fueron clasificadas como respondedoras a ELX/TEZ/IVA. En general, el ensayo FRT, según el cual fueron aprobadas las variantes por la FDA, mostró una alta sensibilidad (0,75 a 0,89) y valor predictivo positivo (0,63 a 1) (6,28).

## Seguridad

Hasta la fecha, el perfil de seguridad de ELX/TEZ/IVA se basa en datos de más de 3.328 pacientes tratados durante períodos variables de hasta 4 años. ELX/TEZ/IVA es generalmente bien tolerado en pacientes con FQ  $\geq 2$  años, con una baja tasa de eventos adversos (EA) que llevaron a la interrupción del tratamiento. En general, los EA coincidieron principalmente con manifestaciones comunes de la FQ o con enfermedades comunes en estos pacientes (6).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de ELX/TEZ/IVA incluyen infección del tracto respiratorio superior, cefalea, congestión nasal, rinorrea, diarrea, dolor abdominal, erupción cutánea, aumento de la alanina transaminasa (ALT), aumento de la aspartato transaminasa (AST), aumento de la creatinina quinasa en sangre y aumento de la presión arterial. Las RAM son generalmente de gravedad leve o moderada y se pueden reconocer, monitorizar y controlar fácilmente (6).

Los riesgos importantes identificados son la susceptibilidad a las infecciones por el virus de la influenza y la hepatotoxicidad. Se han notificado casos de insuficiencia hepática que han llevado a un trasplante en los primeros 6 meses de tratamiento en pacientes con y sin enfermedad hepática avanzada preexistente. El daño hepático fue notificado a partir de datos poscomercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles (15). Otro riesgo potencial importante es la aparición de cataratas (6).

El perfil de seguridad de ELX/TEZ/IVA es similar en los subgrupos de sujetos con FQ, incluyendo edad, sexo y ppVEF<sub>1</sub>. Datos exhaustivos indican que el perfil de seguridad es consistente en sujetos con diferentes genotipos de *CFTR* (es decir, F/F, F/MF, F/G, F/RF) (6).

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes a partir de 12 años que recibieron ELX/TEZ/IVA en combinación con IVA fueron cefalea (17,3 %), diarrea (12,9 %), infección de las vías respiratorias altas

(11,9 %) y aumento de las aminotransferasas (10,9 %). La tasa de erupción fue mayor en la población pediátrica < de 12 años (20% en el estudio 445-106) que en los pacientes ≥12 años de edad (10,9% en el estudio 445-102) (15).

El estudio 445-102 fue el que proporcionó inicialmente los datos de seguridad de ELX/TEZ/IVA. Los resultados de seguridad de los estudios posteriores fueron consistentes con los resultados del estudio 445-102 (15).

Casi todos los pacientes de ambos brazos del estudio 102 experimentaron al menos un EA (93,1% del brazo de ELX/TEZ/IVA+IVA y 96,0% del brazo placebo). Los EA que ocurrieron en ≥8% de los pacientes del grupo ELX/TEZ/IVA+IVA, con una incidencia ≥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 quinasa 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%) (29).

Los EA relacionados con el tratamiento en el estudio 445-102 más frecuentes fueron el aumento del esputo (6,9%), aumento de ALT (5,9%), aumento de AST (5,4%) y erupción cutánea (5,4%). En cuanto a los EA graves (EAG), 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 EAG 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 (29).

## Discusión

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva multisistémica, que presenta morbilidades graves, crónicamente debilitantes y una alta mortalidad prematura. Los tratamientos moduladores de *CFTR* (correctores y potenciadores), abordan la causa subyacente de la enfermedad y han supuesto una mejora importante en la salud de los pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos varía en función de las variantes de *CFTR* portadas por cada paciente, y no cubren todo el espectro existente de mutaciones que pueden causar esta enfermedad.

Los tratamientos moduladores de *CFTR* autorizados en la actualidad en la Unión Europea incluyen:

- **IVA:** indicado para pacientes con al menos una variante *R117H* (clase IV) o una de las siguientes variantes de clase III: *C551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R*.
- **LUM/IVA:** indicado para pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*.
- **TEZ/IVA:** indicado para pacientes que presentan al menos una mutación *F508del*, ya sea en homocigosis, o en combinación con una de las siguientes variantes: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T*.
- **ELX/TEZ/IVA:** indicado para pacientes que presenten al menos una mutación que no sea de clase I.
- **D-IVA/TEZ/VNZ:** indicado para pacientes que presenten al menos una mutación que no sea de clase I.

Por lo tanto, las poblaciones diana de las dos opciones de triple terapia disponibles son más amplias que las de la monoterapia o doble terapia. Los pacientes candidatos a recibir monoterapia con IVA o doble terapia con LUM/IVA o TEZ/IVA, son también candidatos a la triple terapia (al menos, en lo referente al genotipo, más adelante se comentarán las diferencias relacionadas con la edad de los pacientes).

Las opciones de tratamiento con monoterapia o doble terapia disponen de ensayos controlados con placebo. Existen comparaciones directas entre ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA e IVA, pero no entre ELX/TEZ/IVA y LUM/IVA. Por último, la triple terapia D-IVA/TEZ/VNZ cuenta con ensayos controlados con ELX/TEZ/IVA.

Ivacaftor en monoterapia (IVA) fue el primer modulador de la *CFTR* autorizado en la UE. Es un potenciador de la proteína *CFTR*, es decir, aumenta la apertura del canal en mutaciones que producen una probabilidad reducida de apertura. Su

eficacia y seguridad se evaluaron en varios ensayos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En los estudios 770-102 y 770-103, en pacientes con al menos una mutación *C557D*, la diferencia entre los grupos de ivacaftor y placebo para el cambio absoluto medio de ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 10,6 puntos porcentuales (IC95 %: 8,6 a 12,6) en el estudio 770-102 y de 12,5 puntos porcentuales (IC95 %: 6,6 a 18,3) en el estudio 770-103. Además, el tratamiento con IVA produjo mejoras en el estado nutricional y disminuyó las ExP. Posteriormente, se demostró su eficacia para otras mutaciones de apertura del canal en el estudio 770-111, con una diferencia absoluta en el ppVEF<sub>1</sub> en la población global de 10,7 puntos porcentuales (IC 95 %: 7,3 a 14,1). El beneficio observado en términos de ppVEF<sub>1</sub> varió para las distintas mutaciones estudiadas, en un rango de 3 a 20 puntos porcentuales con respecto a placebo, si bien se debe tener en cuenta que el número de pacientes incluidos para cada mutación individual fue reducido. El estudio 770-110 demostró la eficacia también para pacientes con la mutación *R117H*. Aunque la mayor parte de los pacientes incluidos en estos estudios portaba también la mutación *F508del*, en el estudio 770-104, llevado a cabo en pacientes homocigóticos (F/F) para la mutación *F508del*, no se alcanzaron diferencias significativas con respecto a placebo, por lo que esta mutación no fue incluida en la indicación para ivacaftor en monoterapia (12).

Lumacaftor es un corrector de CFTR que actúa directamente en *F508del*-CFTR para mejorar su procesamiento y transporte celular. El efecto al combinarse con ivacaftor, es el aumento de la cantidad y de la función de *F508del*-CFTR en la superficie celular. La eficacia de LUM/IVA en pacientes homocigóticos para la mutación *F508del* se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Ambos estudios demostraron diferencias estadísticamente significativas en la función pulmonar. Con los datos de ambos ensayos agrupados, la diferencia, en comparación con placebo, para el cambio absoluto en ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24 fue de 2,55 puntos porcentuales ( $p<0,0001$ ). También se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en términos nutricionales y de ExP. En un ensayo en pacientes heterocigóticos, no se encontraron diferencias significativas en comparación con placebo (13).

Tezacaftor es un corrector selectivo que facilita el procesamiento celular y el transporte de las formas de CFTR mutante múltiples o normales (incluida *F508del*-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular. La eficacia y seguridad de TEZ/IVA se evaluaron en dos ensayos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En el estudio 661-106, el tratamiento con TEZ/IVA en pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*, produjo una mejora estadísticamente significativa en el ppVEF<sub>1</sub>, con una diferencia absoluta media, con respecto a placebo de 4,0 puntos porcentuales (IC95 %: 3,1 a 4,8) en la semana 24. También se observó una reducción estadísticamente significativa en el número de ExP. El estudio 661-108 fue un ensayo cruzado de 3 brazos (TEZ/IVA vs. IVA vs. placebo), de 8 semanas de duración, llevado a cabo en pacientes heterocigóticos portadores de la mutación *F508del*. La diferencia del tratamiento entre los pacientes tratados con TEZ/IVA y los tratados con placebo para la variable primaria del cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal del estudio hasta el promedio de la semana 4 y la semana 8 fue de 6,8 puntos porcentuales (IC95 %: 5,7 a 7,8;  $p<0,0001$ ). La diferencia del tratamiento entre los pacientes tratados con IVA en monoterapia y los tratados con placebo fue de 4,7 puntos porcentuales (IC95 %: 3,7 a 5,8;  $p<0,0001$ ) y de 2,1 puntos porcentuales (IC95 %: 1,2 a 2,9) entre los pacientes tratados con TEZ/IVA y los tratados con IVA en monoterapia.

Elexacaftor es un corrector de la proteína CFTR que facilita su procesamiento celular y transporte hasta la superficie celular, al igual que tezacaftor, pero uniéndose a un sitio diferente en la proteína CFTR. Como se ha recogido en el apartado de eficacia, la combinación ELX/TEZ/IVA cuenta con múltiples ensayos clínicos y estudios de vida real destinados a demostrar su eficacia y seguridad en pacientes con distintas mutaciones en *CFTR* y diferentes rangos de edad. Entre ellos se incluyen comparaciones directas con TEZ/IVA y con IVA:

- El estudio 445-103, llevado a cabo en pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*, que demostró que el tratamiento con ELX/TEZ/IVA, en comparación con TEZ/IVA, produce mejoras estadísticamente significativas del en el ppVEF<sub>1</sub> de 10,0 puntos porcentuales (IC 95 %: 7,4 a 12,6;  $p<0,0001$ ).

- El estudio 445-104, llevado a cabo en pacientes que portaban la mutación *F508del* en heterocigosis junto con mutaciones G o RF, en el que los pacientes del grupo control podían recibir tratamiento con IVA o con TEZ/IVA en función de sus variantes de *CFTR*. Si bien se trata de una variable secundaria, este estudio mostró una mejora estadísticamente significativa de ELX/TEZ/IVA en comparación con el grupo control en ppVEF<sub>1</sub>, con una diferencia de tratamiento de 3,5 puntos porcentuales (IC 95 %: 2,2 a 4,7; p<0,0001), siendo la diferencia con IVA de 5,8 puntos porcentuales (genotipo F/G) y con TEZ/IVA de 2,0 puntos porcentuales (genotipo F/RF).

No existen comparaciones directas de la triple terapia con LUM/IVA. No obstante, los datos crudos no parecen indicar que esta combinación sea superior a TEZ/IVA y la magnitud del beneficio alcanzado con ELX/TEZ/IVA parece suficientemente amplia para concluir también su superioridad a LUM/IVA. Esta observación se ve apoyada por varios metaanálisis que confirman la mayor eficacia de la triple terapia, sin que se detecte un aumento significativo de EA. Por lo tanto, se considera que la triple terapia con ELX/TEZ/IVA es una opción de tratamiento preferente frente a IVA en monoterapia o las combinaciones dobles (LUM/IVA o TEZ/IVA) (30-32).

Vanzacaftor (VNZ) es un corrector que facilita el procesamiento celular y el transporte de formas mutantes específicas de la proteína CFTR (incluida *F508del*-CFTR), uniéndose a un lugar diferente al que se une tezacaftor. En combinación, ambos correctores tienen un efecto aditivo para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular. Deutivacaftor (D-IVA) potencia la probabilidad de apertura del canal de la proteína CFTR. La eficacia y seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ se han evaluado en dos ensayos clínicos de fase 3 controlados con ELX/TEZ/IVA. En uno de ellos (estudio 121-102) se incluyeron pacientes heterocigóticos con una mutación *F508del* y otra que predice la ausencia de producción de CFTR o una proteína CFTR que no transporta cloruro y no responde a IVA o TEZ/IVA *in vitro*. En el otro (estudio 121-103), se incluyeron pacientes homocigóticos para la mutación *F508del*, pacientes heterocigóticos con una mutación *F508del* y una mutación G o RF, y pacientes sin la variante *F508del* que presentaban al menos una mutación en *CFTR* identificada como respondedora a ELX/TEZ/IVA según datos *in vitro*. En ambos estudios, se demostró la no inferioridad de D-IVA/TEZ/VNZ frente a ELX/TEZ/IVA en el cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 24 (considerando un margen de no inferioridad del 3%). Además, en el análisis de la variable secundaria cCl<sub>s</sub>, ambos estudios demostraron la superioridad de D-IVA/TEZ/VNZ en el cambio absoluto medio de la cCl<sub>s</sub> desde el valor basal hasta la semana 24, con una diferencia de -8,4 mmol/L (IC 95 %: -10,5 a -6,3; p<0,0001) en el estudio 121-102 y de -2,8 mmol/L (IC 95 %: -4,7 a -0,9; p=0,0034) en el estudio 121-103. No se detectaron diferencias significativas entre estos tratamientos en otras variables secundarias, incluyendo el número de ExP y el cambio en la puntuación del DR-CFQ-R (16). En cuanto a los resultados de seguridad, el perfil mostrado por D-IVA/TEZ/VNZ es similar al perfil de seguridad de ELX/TEZ/IVA (33).

Por lo tanto, D-IVA/TEZ/VNZ ha demostrado no inferioridad a ELX/TEZ/IVA en términos de ppVEF<sub>1</sub> y superioridad en términos de cCl<sub>s</sub>. Si bien existen estudios que asocian el alcance de menores concentraciones de cloruro en sudor con mayores mejoras en resultados clínicos, la relevancia clínica de la superioridad alcanzada por D-IVA/TEZ/VNZ en términos de reducción de cloruro en sudor no está establecida, y esta superioridad no se ha visto reflejada en otras variables clínicamente relevantes(6,9,34). Por lo tanto, con los datos actuales, se considera que D-IVA/TEZ/VNZ y ELX/TEZ/IVA son alternativas terapéuticas al mismo nivel.

Con respecto a la información disponible para ELX/TEZ/IVA en relación con mutaciones individuales en *CFTR*, se debe tener en cuenta que, para la mayor parte de mutaciones no *F508del*, la información es limitada y no existen datos clínicos para todas las mutaciones cubiertas por la indicación, si bien los estudios aportados incluyen datos de las mutaciones no-*F508del* más prevalentes en la UE. La población de pacientes con FQ no portadora de la variante *F508del* es relativamente pequeña (aproximadamente el 20% de los pacientes) y heterogénea. A esto se suma que, al tratarse de una enfermedad recesiva, en los pacientes heterocigóticos no es posible atribuir el efecto del fármaco a una mutación concreta, puesto que los dos alelos pueden contribuir al mismo. El ensayo *in vitro* FRT ha mostrado una alta sensibilidad y un alto valor predictivo positivo, aunque un resultado negativo en este ensayo no quiere decir,

necesariamente que el paciente no vaya a obtener resultados clínicamente relevantes y se han identificado al menos 3 mutaciones adicionales (*N1303K*, *R334W* y *R1066C*) con respuesta clínicamente relevante a pesar de una respuesta negativa en el test *in vitro* (6).

Teniendo en cuenta que los pacientes que presenten variantes para las cuales aún no hay datos clínicos no tienen disponibles en la actualidad otros tratamientos modificadores de la enfermedad, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), en consulta con un grupo de expertos *ad hoc*, llegó a la conclusión de que estos pacientes con mutaciones “raras” pueden beneficiarse de un tratamiento de prueba con ELX/TEZ/IVA o con D-IVA/TEZ/VNZ. La respuesta de estos pacientes al tratamiento debe ser supervisada y evaluada de forma personalizada. Se excluyen de la indicación los pacientes portadores de dos variantes de clase I (aproximadamente el 3-5% de los pacientes con FQ), puesto que en estos pacientes no hay producción de proteína CFTR y, por lo tanto, no se espera que puedan responder al tratamiento con ELX/TEZ/IVA o D-IVA/TEZ/VNZ (6). Con respecto al tratamiento con D-IVA/TEZ/VNZ, los datos clínicos relativos a mutaciones individuales se basan también en la suma de evidencia aportada por los ensayos clínicos pivotales, ensayos *in vitro* y a una extrapolación de los datos de desarrollos previos (con ELX/TEZ/IVA). Los datos *in vitro* identifican 47 mutaciones respondedoras adicionales, que no muestran respuesta *in vitro* a ELX/TEZ/IVA (33).

Aunque este informe se ha abordado desde el punto de vista de las mutaciones en *CFTR*, se deben considerar también las diferencias existentes en la edad para la que los distintos tratamientos están autorizados. El medicamento que está autorizado para un rango de edad más amplio es IVA en monoterapia, que puede ser administrado a pacientes a partir de un mes de edad. La combinación LUM/IVA está autorizada para pacientes a partir de un año, y ELX/TEZ/IVA a partir de los 2 años. Las opciones de tratamiento restantes (TEZ/IVA y D-IVA/TEZ/VNZ) están autorizadas para pacientes a partir de los 6 años. En el caso de ELX/TEZ/IVA, se dispone de datos clínicos en pacientes a partir de 2 años con al menos una mutación *F508del*, en homocigosis o heterocigosis con una mutación de función mínima. La extensión de la indicación al resto de mutaciones para pacientes de 2 a 5 años está basada en una extrapolación de datos de pacientes mayores, basada en una exposición farmacocinética comparable y en el proceso patológico subyacente común de disfunción de la proteína CFTR (6).

Por último, otra diferencia a tener en cuenta entre los distintos tratamientos radica en sus pautas posológicas. Todos ellos se administran por vía oral; pero en el caso de los medicamentos que contienen ivacaftor, se requieren dos tomas diarias: una por la mañana (de IVA o la combinación de que se trate) y otra dosis solo de IVA por la noche. El tratamiento con D-IVA/TEZ/VNZ requiere una única toma diaria. Esto podría tener consecuencias en términos de adherencia al tratamiento, si bien es algo que no ha sido estudiado específicamente.

## Conclusión

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica crónica y progresiva, de origen genético y herencia autosómica recesiva. Está causada por mutaciones en el gen *CFTR* que codifica para una proteína homónima (CFTR). Los tratamientos moduladores de CFTR tienen como objetivo abordar la causa subyacente de la enfermedad y han supuesto una mejora importante en la salud de los pacientes con fibrosis quística. En la actualidad, los moduladores de *CFTR* autorizados en la UE incluyen:

- **IVA:** indicado para pacientes, a partir de 1 mes de edad, con al menos una variante *R117H* (clase IV) o una de las siguientes variantes de clase III: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*.
- **LUM/IVA:** indicado para pacientes, a partir de 1 año, homocigóticos para la mutación *F508del*.
- **TEZ/IVA:** indicado para pacientes, a partir de los 6 años, que presentan al menos una mutación *F508del*, ya sea en homocigosis, o en combinación con una de las siguientes variantes: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A>G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G>A*, *3272-26A>G* y *3849+10kbC>T*.

- **ELX/TEZ/IVA:** indicado para pacientes, a partir de los 2 años, que presenten al menos una mutación que no sea de clase I.
- **D-IVA/TEZ/VNZ:** indicado para pacientes, a partir de los 6 años, que presenten al menos una mutación que no sea de clase I.

Las dos opciones de tratamiento de triple terapia (ELX/TEZ/IVA y D-IVA/TEZ/VNZ) presentan indicaciones más amplias en términos del rango de mutaciones a las que van dirigidas, y engloban a las poblaciones diana del resto de opciones de tratamiento.

Existen comparaciones directas que han demostrado que el tratamiento con ELX/TEZ/IVA es superior, con diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes, a TEZ/IVA y a IVA en monoterapia. No existen comparaciones directas con LUM/IVA, si bien existen varios metaanálisis que indican también la superioridad de ELX/TEZ/IVA. Por último, D-IVA/TEZ/VNZ cuenta con comparaciones directas frente a ELX/TEZ/IVA, en las que ha demostrado ser no inferior a éste en términos de función pulmonar (ppVEF<sub>1</sub>), y superior en términos de cCl<sub>s</sub>. Hasta el momento, no se ha establecido la relevancia clínica de la superioridad de D-IVA/TEZ/VNZ en la capacidad de reducir la cCl<sub>s</sub>. No se han encontrado diferencias en cuanto al perfil de seguridad de los distintos tratamientos. Se han notificado casos de insuficiencia hepática que ha llevado a un trasplante en los primeros 6 meses de tratamiento con ELX/TEZ/IVA con y sin enfermedad hepática avanzada preexistente. El tratamiento con D-IVA/TEZ/VNZ requiere de una única toma diaria, frente a las dos que requieren el resto de las opciones de tratamiento disponibles.

Por lo tanto, ELX/TEZ/IVA y D-IVA/TEZ/VNZ se consideran alternativas terapéuticas al mismo nivel para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (a partir de 2 y 6 años, respectivamente) que presenten al menos una mutación en *CFTR* que no sea de clase I. Para aquellos pacientes que porten mutaciones susceptibles de ser tratadas con las otras opciones de tratamiento, ambas combinaciones triples se consideran opciones preferentes con respecto a IVA, LUM/IVA y TEZ/IVA.

Para los pacientes menores de 2 años, las únicas opciones de tratamiento disponibles son LUM/IVA (a partir de 1 año) e IVA (a partir de 1 mes). Las poblaciones diana de estas dos opciones no solapan en cuanto a las mutaciones en *CFTR*, por lo que la elección entre estos tratamientos deberá llevarse a cabo de acuerdo con el perfil genético de cada paciente.

## Grupo de expertos

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Fibrosis Quística (SEFQ), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Federación Española de Fibrosis Quística (FEFQ), la Fundación Española de Fibrosis Quística (FuEFQ), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla A1.** Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	ELX/TEZ/IVA	D-IVA/TEZ/VNZ	TEZ/IVA	LUM/IVA	IVA
Presentación	Comprimidos recubiertos con película o granulado en sobre.	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos recubiertos con película o granulado en sobre.	Comprimidos recubiertos con película o granulado en sobre.
Posología	En función de la edad y el peso (tabla A2). Dos comprimidos o un sobre de ELX/TEZ/IVA por la mañana y un comprimido/sobre de IVA por la noche.	En función del peso, dos o tres comprimidos de D-IVA/TEZ/VNZ una vez al día.	En función del peso, un comprimido de TEZ/IVA por la mañana y otro de IVA por la noche.	En función de la edad, dos comprimidos o un sobre de LUM/IVA por la mañana y dos comprimidos o un sobre por la noche.	En función de la edad y el peso, un comprimido/sobre por la mañana y otro por la noche.
Indicación	Indicado en una pauta de administración combinada con ivacaftor para el tratamiento de la FQ en pacientes a partir de 2 años (granulado en sobres) o 6 años (comprimidos) con al menos una mutación que no sea de Clase I en <i>CFTR</i> .	Indicado para el tratamiento de la FQ en personas a partir de 6 años con al menos una mutación que no sea de Clase I en <i>CFTR</i> .	Indicado en una pauta de administración combinada con ivacaftor para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 años o mayores homocigóticos para la mutación <i>F508del</i> o heterocigóticos para la mutación <i>F508del</i> con una de las siguientes mutaciones en <i>CFTR</i> : <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> .	Indicado para el tratamiento de pacientes con FQ de 1 año o mayores (granulado en sobre) o 6 años o mayores (comprimidos) homocigóticos para la mutación <i>F508del</i> en <i>CFTR</i> .	Indicado en monoterapia para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 1 mes (granulado en sobre) o a partir de 6 años con un peso de 25 kg o más (comprimidos) con FQ y una mutación <i>R117H</i> en el gen <i>CFTR</i> o una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (Clase III) en <i>CFTR</i> : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R</i> .

<b>Efectos adversos</b>	Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (17,3 %), diarrea (12,9 %), infección de las vías respiratorias altas (11,9 %) y aumento de las aminotransferasas (10,9 %).  Se notificaron reacciones adversas graves de erupción en el 1,5 % de los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX.	Las reacciones adversas más frecuentes incluyen cefalea (15,8 %) y diarrea (12,1 %).  Las reacciones adversas graves más frecuentes son ALT elevada (0,4 %) y AST elevada (0,4 %).	Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (14 %) y nasofaringitis (12 %).	Las reacciones adversas más frecuentes son disnea (14,0 %), diarrea (11,0 %) y náuseas (10,2 %).  Las reacciones adversas graves incluyeron acontecimientos hepatobiliares, p. ej., aumento de las aminotransferasas (0,5 %), hepatitis colestásica (0,3 %) y encefalopatía hepática (0,1 %).	Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea (23,9 %), dolor orofaríngeo (22,0 %), infección del tracto respiratorio superior (22,0 %), congestión nasal (20,2 %), dolor abdominal (15,6 %), nasofaringitis (14,7 %), diarrea (12,8 %), mareos (9,2 %), erupción (12,8 %) y bacterias en el esputo (12,8 %).  Las reacciones adversas graves incluyeron dolor abdominal (0,9 %) y aumento de las transaminasas (1,8 %).

ELX: elexacaftor; TEZ: tezacaftor; IVA: ivacaftor; D-IVA: deutivacaftor; VNZ: vanzacaftor; LUM: lumacaftor; FQ: fibrosis quística;  
CFTR: gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

**Tabla A2.** Pautas posológicas recomendadas para ELX/TEZ/IVA en función de la edad y el peso de los pacientes.

Edad	Peso	Dosis de la mañana	Dosis de la noche
2 años a <6 años	10 kg a <14 kg	Un sobre de 60 mg de ivacaftor/40 mg de tezacaftor/80 mg de elexacaftor granulado	Un sobre de 59,5 mg de ivacaftor granulado
	≥14 kg	Un sobre de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor granulado	Un sobre de 75 mg de ivacaftor granulado
6 años a <12 años	<30 kg	Dos comprimidos de 37,5 mg de ivacaftor/25 mg de tezacaftor/50 mg de elexacaftor	Un comprimido de 75 mg de ivacaftor
	≥30 kg	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor
≥12 años	-	Dos comprimidos de 75 mg de ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg de elexacaftor	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor

**Tabla A3.** Mutaciones elegibles y excluyentes para el estudio 445-124.

Mutaciones elegibles			Mutaciones excluyentes	
2789+5G>A	V232D	R1066H	F508del	G551S
3272-26A>G	T338I	D1152H	R117H	G1244E
3849+10kbC>T	R347H	G85E	G178R	S1251N
P5L	A455E	R347P	S549N	S1255P
R117C	S945L	L1077P	S549R	G1349D
L206W	L997F	M1101K	G551D	

## Referencias

1. Shtenberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 5 de junio de 2021;397(10290):2195-211.
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. enero de 2020;8(1):65-124.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 8 de septiembre de 1989;245(4922):1066-73.
4. Boucher RC. Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. *Trends Mol Med*. junio de 2007;13(6):231-40.
5. Boucher RC. Pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2001;112:99-107.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) and Kalydeco (ivacaftor). [Internet]. 2025. Report No.: EMA/96436/2025. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
7. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 1 de febrero de 2016;27(3):424-33.
8. Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E. ECFSPR Annual Report 2023 [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
9. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report. Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Treatment of cystic fibrosis. EU/3/18/2016. [Internet]. 2025. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/kaftrio-orphan-maintenance-assessment-report-ws-2551-post-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/kaftrio-orphan-maintenance-assessment-report-ws-2551-post-authorisation_en.pdf)
10. Pastor-Vivero MD, Delgado Pecellín I, Solé Jover, A, Álvarez Fernández A, Gómez Bonilla A, Vicente Santamaría S, et al. Registro Español de Fibrosis Quística: Informe anual 2022 [Internet]. Zenodo; 2025 feb [citado 17 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://zenodo.org/records/14851519>
11. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. enero de 2024;23(1):12-28.
12. Ficha técnica de Kalydeco [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_es.pdf)
13. Ficha técnica de Orkambi [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_es.pdf)
14. Ficha técnica de Symkevi [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_es.pdf)
15. Ficha técnica de Kaftrio [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_es.pdf)
16. Ficha técnica de Alyftrek [Internet]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/alyftrek-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/alyftrek-epar-product-information_es.pdf)
17. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 7 de noviembre de 2019;381(19):1809-19.
18. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, 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 Lond Engl*. 23 de noviembre de 2019;394(10212):1940-8.

19. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 26 de agosto de 2021;385(9):815-25.
20. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junio de 2021;203(12):1522-32.
21. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, 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.* marzo de 2022;10(3):267-77.
22. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2023;208(1):59-67.
23. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2022;206(11):1361-9.
24. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Clinical Study Protocol. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation [Internet]. Disponible en: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/69/NCT05274269/Prot\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/69/NCT05274269/Prot_000.pdf)
25. Daines CL, Polineni D, Tullis E, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Extension Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 10 de abril de 2025;
26. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2021;204(1):64-73.
27. Martin C, Reynaud-Gaubert M, Hamidfar R, Durieu I, Murris-Espin M, Danner-Boucher I, et al. Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mayo de 2022;21(3):489-96.
28. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audouset C, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med.* noviembre de 2024;12(11):888-900.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). [Internet]. 2020. Report No.: EMA738587/2020 Rev. 1. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf)
30. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de diciembre de 2020;12(12):CD010966.
31. Iftikhar IH, Rao ST, Nadama R, Janahi I, BaHammam AS. Comparative Efficacy of CFTR Modulators: A Network Meta-analysis. *Lung.* 18 de marzo de 2025;203(1):49.
32. Heneghan M, Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 20 de noviembre de 2023;11(11):CD010966.
33. European Public Assessment Report (EPAR) for Alyftrek (deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor). [Internet]. 2025. Report No.: EMA160870/2025. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alyftrek-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alyftrek-epar-public-assessment-report_en.pdf)

34. Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, McKone EF, Fajac I, Taylor-Cousar JL, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 1 de marzo de 2025;24(2):246-54.