

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-416/VI/22122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de deutivacaftor, tezacaftor y vanzacaftor (Alyftrek®) para el tratamiento de la Fibrosis Quística en personas a partir de 6 años de edad que tengan al menos una mutación no clasificada como de clase I en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)

Fecha de publicación: 22 de diciembre de 2025

Índice

Introducción	1
Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor (Alyftrek®)	3
Farmacología (12)	3
Eficacia(4,13,14)	4
Estudio VX20-121-102 (Estudio 102)	4
Estudio VX20-121-103 (Estudio 103)	5
Estudio VX21-121-105 (Estudio 105)	5
Seguridad (4,12)	6
Discusión	7
Conclusión	10
Grupo de expertos	12
Anexo	13
Referencias	20

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, crónica, progresiva y multisistémica(1–3). está causada por mutaciones en el gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica la proteína CFTR (pCFTR)(1,2). Esta proteína funciona como un canal iónico que regula el transporte de cloro, bicarbonato y agua en la superficie epitelial de múltiples órganos (1–3).

La disfunción de la proteína CFTR altera dicho transporte iónico, lo que resulta en la producción de secreciones viscosas y espesas(1,2). Estas secreciones conducen a daño progresivo en diversos sistemas, principalmente el respiratorio (con bronquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva), el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina y diabetes relacionada con la FQ), el tracto gastrointestinal, el sistema hepatobiliar y el sistema reproductor(1–3). La enfermedad



pulmonar crónica, con un deterioro progresivo de la función pulmonar (FP), constituye la principal causa de mortalidad en estos pacientes(2,4).

La incidencia global de la FQ varía significativamente según la ascendencia genética, con cifras estimadas entre 1 de cada 3,500 a 1 de cada 5,000 nacidos vivos en poblaciones del norte de Europa, Norteamérica y Australia(3), y con rangos más amplios a nivel mundial que van desde 1:1,000 hasta 1:30,000(1,3). Es probable que la prevalencia mundial real sea mayor debido a casos no diagnosticados en regiones con capacidades de registro y diagnóstico menos robustas, aunque las tasas de diagnóstico han ido en aumento en regiones como Asia y África(1,3).

En España, el registro español de pacientes con FQ, publicado en febrero 2025 y correspondiente al año 2022, registró una cohorte total de 2.578 pacientes con FQ no perdidas al seguimiento. Dentro de esa cohorte, 2476 pacientes contaban con un diagnóstico confirmado y fueron vistos en unidades clínicas durante el año 2022(5). Entre los pacientes vivos, no trasplantados y en seguimiento (n=2.266), un 70,7% (n=1.602) tenía 12 años o más. En cuanto a la genética de este subgrupo (mayores de 12 años, n=1602), se identificó que 1195 era portador de al menos un alelo con la mutación *F508del*(5).

Se han descrito más de 2.000 variantes en el gen *CFTR*, siendo la mutación *F508del* la más común a nivel global (1-4,6). Aproximadamente un 90% de las personas con FQ a nivel mundial presenta al menos un alelo con esta mutación (7). En España, el porcentaje de pacientes con al menos 1 mutación *F508del* es de 74,35 % (5)

Las mutaciones *CFTR* se han agrupado en seis clases (I-VI) según el mecanismo dominante a través del cual causan disfunción *CFTR* (1,2,4,7):

- **Clase I:** incluye mutaciones sin sentido (*nonsense*), o alteraciones en el proceso de empalme (*splicing*) cambios de marco de lectura (*frameshift*). El resultado es la producción escasa o nula de la pCFTR.
- **Clase II:** se caracteriza por un defecto en el plegamiento y en el tráfico intracelular de la proteína, lo que impide su maduración adecuada y favorece su degradación, provocando una reducción marcada en el número de CFTR expresado en la superficie celular. Dentro de esta clase se incluye la mutación *F508del*, representativa de las alteraciones de procesamiento de CFTR.
- **Clase III:** mutaciones que alteran el mecanismo de apertura y cierre del canal de pCFTR (*gating*), reduciendo significativamente la probabilidad de que permanezca abierto y, por tanto, su función.
- **Clase IV:** mutaciones que afectan a la capacidad de conducción iónica del canal. Aunque el *CFTR* se localiza en la membrana y logra abrirse, la estructura del poro está alterada, lo que disminuye el flujo de iones a través de cada canal activo.
- **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 pCFTR. Se produce una proteína funcional que alcanza la membrana plasmática, pero su tasa de internalización o recambio se acelera.

El diagnóstico de la FQ requiere la combinación de hallazgos clínicos sugestivos, historia familiar o cribado neonatal positivo junto con la demostración objetiva de disfunción del canal pCFTR (2,3,6,8) lo que puede hacerse a través: (a) la prueba de sudor (prueba de referencia), mediante la determinación de valores de cloro ≥ 60 mmol/L, lo cual confirma el diagnóstico; (b) la identificación de dos mutaciones patogénicas en trans en el gen *CFTR*; o (c) la demostración de alteraciones funcionales mediante técnicas electrofisiológicas (p. ej., diferencia de potencial nasal o medición de corriente intestinal) en centros especializados (2,6,8). La mediana de edad al diagnóstico de FQ en España, en el momento de elaboración de este IPT y gracias al cribado neonatal universal, se sitúa en 0,4 años(5).

Los objetivos del tratamiento de la FQ se centran fundamentalmente en mantener o mejorar la función pulmonar dado que tiene gran impacto en la supervivencia(2). Los tratamientos disponibles para la FQ se centran en dos grupos: (a) terapias para el manejo sintomático, complicaciones y comorbilidades de la enfermedad (antibióticos, mucolíticos, terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas, suplementos nutricionales, terapia respiratoria, entre otros)(4) y (b) los moduladores de *CFTR* (es decir, correctores y potenciadores) que actúan sobre la causa subyacente de la enfermedad(4,9). Se recomienda la administración simultánea de ambos tipos de tratamiento para mantener y mejorar la FP, reducir el riesgo de infecciones y exacerbaciones y mejorar la calidad de vida (CdV). Sin embargo, no existen tratamientos que cubran todos los genotipos existentes para el gen *CFTR*(4,9).

En la tabla A1 del Anexo, se encuentran las características principales de los fármacos moduladores de pCFTR aprobados en la Unión Europea (UE).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor (Alyftrek®)

La autorización inicial de la EMA de abril 2025 deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor (Alyftrek®), ha sido para el tratamiento de la FQ en personas a partir de los 6 años de edad que tengan al menos una mutación no clasificada como de clase I en el gen *CFTR*(10). Este medicamento ha sido designado como huérfano(11).

Farmacología (12)

Vanzacaftor (VNZ) y tezacaftor (TEZ) son correctores de *CFTR* que se unen a diferentes sitios de la pCFTR y ejercen un efecto aditivo al facilitar el procesamiento y el transporte intracelular de determinadas formas mutantes de *CFTR* (incluida *F508del-CFTR*), aumentando la cantidad de pCFTR que alcanza la superficie celular en comparación con cada molécula por separado. Deutivacaftor (D-IVA) es un isotópulo deuterado de ivacaftor (IVA) que potencia la probabilidad de apertura del canal (o gating) de la pCFTR en la superficie celular. La modificación en la deuteración tiene como objetivo alterar las propiedades farmacocinéticas, particularmente aumentar la vida media, lo que permite un régimen de dosificación de una vez al día.

El efecto combinado de VNZ, TEZ y D-IVA proporcionan un incremento de la cantidad y de la función de CFTR en la superficie celular, lo que se traduce en una mayor actividad de CFTR, medida tanto por el transporte de cloro mediado por CFTR *in vitro* como por la concentración de cloro en sudor (cCl_s) en personas con FQ.

Se presenta en comprimidos recubiertos con película con dos presentaciones:

- 50 mg de deutivacaftor (D-IVA), 20 mg de tezacaftor (TEZ) y dihidrato de vanzacaftor de calcio (VNZ) (equivalente a 4 mg de vanzacaftor).
- 125 mg de deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor y dihidrato de vanzacaftor de calcio (equivalente a 10 mg de vanzacaftor).

El tratamiento debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el manejo de la FQ. Antes de la administración, se debe utilizar un método preciso y validado para confirmar la presencia de al menos una mutación del gen *CFTR* que responda según los datos clínicos y/o *in vitro* (utilizando un ensayo de genotipado).

Se recomienda la monitorización de enzimas hepáticas como la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST) y de la bilirrubina total para todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, posteriormente, una vez al año. En los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o de elevación de las transaminasas, se debe considerar una monitorización más frecuente (las advertencias y precauciones especiales en empleo en población con daño hepático y elevación de transaminasas están recogidas en la ficha técnica).

Los adultos y los pacientes pediátricos ≥6 años de edad deben ser dosificados según la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada de D-IVA/TEZ/VNZ para personas con FQ \geq 6 años

Edad	Peso	Dosis diaria (una vez al día)
\geq 6 años	< 40 kg	Tres comprimidos de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
	\geq 40 kg	Dos comprimidos de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Cada dosis se debe tomar entera con alimentos que contengan grasas, una vez al día aproximadamente a la misma hora cada día, la información detallada sobre el método de administración se encuentra recogida en la correspondiente ficha técnica.

En caso de administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, verapamilo) o inhibidores fuertes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), la dosis se debe ajustar, de acuerdo con lo recomendado en la ficha técnica (ver anexo, tabla A4).

Eficacia(4,13,14)

Los datos de eficacia de D-IVA/TEZ/VNZ (Alyftrek®) en pacientes con FQ provienen de 2 ensayos pivotaes de fase 3. A continuación se resumen las características más relevantes de los mismos.

Estudio VX20-121-102 (Estudio 102)

El estudio VX20-121-102 (EudraCT: 2021-000712-31; ClinicalTrials.gov: NCT05033080)(15) fue un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado, que evaluó la eficacia y seguridad de la terapia combinada con D-IVA/TEZ/VNZ en sujetos con FQ que son heterocigotos para *F508del* y una mutación de función mínima (F/MF)(14-16).

Incluyó un total de 435 sujetos \geq 12 años (edad media = 30,8 años), el ppVEF₁ medio basal fue de 67,2 % (DE 15,3). Todos los sujetos realizaron un periodo de *run-in* de 4 semanas con elexacaftor (ELX), tezacaftor (TEZ), ivacaftor (IVA) (ELX/TEZ/IVA) con ivacaftor cada 12 h, tras el cual fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir D-IVA/TEZ/VNZ una vez al día (n=196) o continuar con ELX/TEZ/IVA (n=202) durante 52 semanas (4).

El criterio de valoración primario fue el cambio absoluto del ppVEF₁ basal a las 24 semanas, analizado con un diseño de no inferioridad frente a ELX/TEZ/IVA, aplicando un margen de no inferioridad de 3 puntos porcentuales (p.p), justificado mediante el método estadístico de *Rothmann*, que recomienda que el margen elegido conserve al menos el 50% del efecto del tratamiento activo frente a placebo. Para ello, se estimó el efecto de ELX/TEZ/IVA basado en el límite inferior del intervalo de confianza del 95%, situado entre 7 y 12 p.p. para las poblaciones estudiadas. Este margen fue considerado aceptable por el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano, por sus siglas en inglés)(4). En este sentido, D-IVA/TEZ/VNZ demostró la no inferioridad frente a ELX/TEZ/IVA en el cambio absoluto en ppVEF₁ desde el inicio hasta la semana 24, la diferencia de media ajustada fue de 0,2 p.p. (IC 95 %: -0,7 a 1,1) lo que demuestra la eficacia comparada de ambos regímenes con resultados consistentes entre los distintos subgrupos analizados (4).

En cuanto al criterio de valoración secundario clave de función *CFTR*, se evaluó el cambio absoluto en la concentración de cloro en sudor (cCl) en la semana 24. Se observó una reducción significativamente mayor en el grupo de D-IVA/TEZ/VNZ frente a ELX/TEZ/IVA, con una diferencia de media ajustada de -8,4 mmol/L (IC 95 %: -10,5 a -6,3; p < 0,0001), lo que confirma la hipótesis de superioridad y refleja un mayor efecto en la función *CFTR*.

Así mismo, en la semana 24, la calidad de vida respiratoria, medida con el cuestionario CFQ-R RD, mostró cambios pequeña magnitud sin alcanzar la significación estadística (+0,5 puntos con D-IVA/TEZ/VNZ vs -1.7 puntos con ELX/TEZ/IVA; diferencia +2,3 puntos; IC 95 %: -0,6 a 5,2), con resultados consistentes a las 52 semanas (4).

Del mismo modo, no se hallaron diferencias significativas en el cambio absoluto del ppVEF₁ entre D-IVA/TEZ/VNZ frente a ELX/TEZ/IVA con una diferencia media de mínimos cuadrados de 0,1 p.p.; IC 95 %: -0,8 a 1,0 (semana 52) ni en la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares (ExP) que fue de 0,32 eventos/año con D-IVA/TEZ/VNZ frente a 0,42 con ELX/TEZ/IVA; (diferencia -0,10 (IC 95 %: -0,24 a 0,04).

Estudio VX20-121-103 (Estudio 103)

El estudio VX20-121-103 (EudraCT: 2021-000694-85; ClinicalTrials.gov: NCT05076149) (17) fue un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado, en sujetos ≥ 12 años con FQ y genotipos F/F, F/G, F/RF o portadores de una mutación “triple combination responsive” (TCR) sin *F508del*. Tras un periodo de *run-in* de 4 semanas con ELX/TEZ/IVA, 573 sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir D-IVA/TEZ/VNZ una vez al día (n=284) o ELX/TEZ/IVA (n=289) durante 52 semanas(4,14).

Como en el estudio anterior, el criterio de valoración principal fue el cambio absoluto en ppVEF₁ basal hasta la semana 24, bajo un diseño de no inferioridad con margen de -3 p.p. El análisis demostró no inferioridad: la diferencia de media ajustada fue de +0,2 p.p. (IC 95 % -0,5 a +0,9; $p < 0,0001$ para no inferioridad). A la semana 52, los cambios se mantuvieron estables, con una diferencia de +0,3 puntos (IC 95 % -0,4 a +1,0), confirmando la no inferioridad basada en ppVEF₁ entre ambos regímenes. De forma adicional, en el Estudio 103 se llevó a cabo un análisis exploratorio por genotipo (F/F, F/RF, F/G y TCR/non-F) para evaluar la respuesta en pacientes sin la mutación *F508del*, pero con al menos un alelo con sensibilidad demostrada *in vitro*. Los resultados fueron concordantes con el análisis global, si bien el pequeño tamaño muestral y la heterogeneidad dentro de algunos grupos de genotipo dieron lugar a intervalos de confianza más amplios.

En relación con el criterio de valoración secundaria clave, la cCl_s, mostró un efecto farmacodinámico superior con D-IVA/TEZ/VNZ frente a ELX/TEZ/IVA a la semana 24 (-5,1 mmol/L frente a -2,3 mmol/L; diferencia -2,8; IC 95 %: -4,7 a -0,9; $p = 0,0034$). Este beneficio en la reducción de cCl_s se mantuvo durante las 52 semanas del estudio, con una diferencia media de -2,8 mmol/L (IC 95 %: -4,6 a -1,0). Asimismo, en el análisis agrupado de los estudios 102 y 103 se observó a la semana 24 que un mayor porcentaje de sujetos alcanzó valores de cCl_s < 60 mmol/L con D-IVA/TEZ/VNZ frente a ELX/TEZ/IVA (85,8 % vs 76,6 %; OR 2,21; IC 95 %: 1,55-3,15; $p < 0,0001$), así como valores < 30 mmol/L (30,5 % vs 22,5 %; OR 2,87; IC 95 %: 2,00-4,12; $p < 0,0001$).

Respecto a las ExP, tras 52 semanas de tratamiento, se registraron 86 eventos en el grupo D-IVA/TEZ/VNZ (0,29 eventos/año) y 79 en el grupo ELX/TEZ/IVA (0,26 eventos/año), con una diferencia estimada de +0,03 (IC 95 % -0,07 a +0,13), sin evidencia de beneficio clínico adicional.

La calidad de vida respiratoria, medida con el CFQ-R RD a las 24 semanas, no mostró diferencias entre grupos: ambos presentaron cambios mínimos (-0,1, puntos en cada brazo; IC 95 %: -2,3 a 2,1), sin alcanzar significación estadística.

Estudio VX21-121-105 (Estudio 105)

Se trató de un estudio fase 3, abierto, de dos partes, multicohorte y multicéntrico, sin brazo control diseñado para evaluar la farmacocinética (PK), la seguridad y la tolerabilidad de D-IVA/TEZ/VNZ(4,13). Los principales criterios de inclusión fueron: sujetos de entre 6 y 11 años, con diagnóstico de FQ, enfermedad estable a criterio del investigador, ppVEF₁ $\geq 60\%$ y TCR/cualquier genotipo. La eficacia se evaluó como objetivo secundario con el fin de respaldar la extrapolación de los datos en sujetos ≥ 12 años(4,13).

El estudio constó de dos cohortes: una cohorte A1 donde los sujetos recibieron VNZ 10 mg / TEZ 50 mg y D-IVA 125 mg una vez al día durante 22 días (basado en las semividas de VNZ, TEZ y D-IVA) con el fin de obtener una evaluación adecuada de la PK, la seguridad y la tolerabilidad de D-IVA/TEZ/VNZ antes de administrar una duración más prolongada en la cohorte B1.

En la cohorte B1, después de un periodo de *run-in* con ELX/TEZ/IVA de 4 semanas (eximido en sujetos previamente tratados de forma estable con ELX/TEZ/IVA), los sujetos recibieron una dosis basada en su peso corporal el día 1: los sujetos con un peso <40 kg recibieron VNZ 12 mg / TEZ 60 mg / D-IVA 150 mg una vez al día, mientras que los sujetos con una peso \geq 40 kg recibieron 20 mg / TEZ 100 mg / D-IVA 250 mg. Se eligió una duración de dosificación de 24 semanas para proporcionar una evaluación adecuada de la seguridad a largo plazo, basándose en estudios previos de moduladores del *CFTR* en población pediátrica.

En total 78 sujetos fueron incluidos en la cohorte B1 (media de edad 9,1 años, 56,4% varones), de los cuales el 79,5% estaba previamente tratado con ELX/TEZ/IVA. Los genotipos predominantes fueron F/F (47,4%) y F/MF (30,8%) con un 7,7% de los sujetos sin mutación del *F508del*. El perfil de seguridad observado de D-IVA/TEZ/VNZ en sujetos de 6 a 11 años fue similar a la de IVA/TEZ/ELX y congruente con las manifestaciones clínicas habituales en pacientes con FQ.

En cuanto a los resultados de eficacia, hay que tener en cuenta que la función pulmonar basal de los sujetos incluidos en el estudio, establecida tras el período de *run-in* con ELX/TEZ/IVA, era normal con un ppVEF₁ medio de 99,7 % (DE 15,1). Dado que la función pulmonar era normal, se consideró que el ppVEF₁ basal presentaba un potencial efecto de techo en esta población; por ello, se evaluó el Índice de Aclaramiento Pulmonar (LCI por sus siglas en inglés) como parámetro de función pulmonar más sensible poblaciones con función pulmonar normal. El LCI se mantuvo estable desde nivel basal hasta la semana 24, con un cambio absoluto medio de -0,08 (IC 95 %: -0,18-0,02). En cuanto al cCl_s se observó un cambio absoluto de -8,6 mmol/L. Esto se tradujo en que 94,9 % de los sujetos alcanzaron un cCl_s <60 mmol/L y el 52,6 % alcanzaron <30 mmol/L en la semana 24. En resumen, los resultados de eficacia de la cohorte B1 fueron congruentes con los hallazgos de los estudios en adultos (102 y 103).

Limitación de la potencia estadística:

La interpretación de los resultados de eficacia observados el estudio VX21-121-105 (Estudio 105), incluido el LCI, debe llevarse a cabo con cautela, dado que la eficacia fue un objetivo secundario de soporte y el tamaño muestral no se diseñó para proporcionar potencia estadística.

Seguridad (4,12)

Hasta la fecha de la publicación de este informe, los datos de seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ se basan principalmente en el conjunto de datos de seguridad agrupados de los estudios pivotaes 102 y 103 en pacientes con FQ \geq 12 años. En estos estudios, 480 sujetos fueron expuestos a D-IVA/TEZ/VNZ con una media de exposición de 49,5 semanas. Actualmente están en marcha dos estudios de extensión a largo plazo (VX20-121-104 y VX22-121-106) diseñados para la evaluar la seguridad por hasta 96 semanas adicionales de tratamiento que incluirá sujetos con FQ \geq 12 años y sujetos de 1 a 11 años, respectivamente.

En general, la seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ fue similar a la del comparador activo ELX/TEZ/IVA, siendo bien tolerado, con una baja tasa de acontecimientos adversos que llevó a la interrupción del tratamiento (3,8 % en el grupo de D-IVA/TEZ/VNZ frente a 3,7 % en el grupo de ELX-TEZ/IVA).

Los Eventos Adversos (EA) más frecuentes en personas con FQ \geq 12 años tratadas con D-IVA/TEZ/VNZ incluyen: exacerbación de infecciones pulmonares (27,7 % vs 32,2%), nasofaringitis (21,3 % vs 19,3 %), cefalea (15,8 % vs 12,8 %), diarrea (12,1 % vs 12 %), aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (9 % vs 8,4 %), aumento de la ALT (7,9 % vs 5,9 %), aumento de la AST (6,9 % vs 5,5 %), erupción cutánea (11% vs 7,7 %), dolor abdominal (5,2 % vs 7,5%). De forma global, la incidencia de RAM comunes estuvo balanceada entre los grupos de tratamiento, salvo por una ligera incidencia más alta de influenza en el grupo de D-IVA/TEZ/VNZ (10,8% vs 5,3%).

En relación con los acontecimientos adversos graves (AAG), un 14,2 % de sujetos en el grupo de D-IVA/TEZ/VNZ experimentó al menos un AAG en comparación con el 16,5 % de los sujetos en el grupo ELX/TEZ/IVA. Los AAG incluyeron la exacerbación pulmonar infecciosa de la FQ que ocurrió en el 6 % de los sujetos tratados con D-IVA/TEZ/VNZ vs 7,1%

del grupo que recibió ELX/TEZ/IVA, además de influenza (1,5 % vs 0,6%), neumonía (0,8 % vs 1,2 %) y hemoptisis (0,6% en ambos grupos). La incidencia de los AAG relacionados con el tratamiento fue baja (1,5% vs 2,6 %) consistiendo principalmente en elevaciones de las transaminasas.

Los acontecimientos adversos de especial interés fueron en general comparables a los descritos con otros moduladores de CFTR. La elevación de transaminasas se observó con una incidencia ligeramente superior en el grupo D-IVA/TEZ/VNZ frente a ELX/TEZ/IVA (9,0 % vs 7,1 %), siendo principalmente de intensidad leve o moderada y resolviéndose sin interrumpir el tratamiento, observándose este desequilibrio durante los tres primeros meses. La ficha técnica incluye una advertencia específica sobre elevación de transaminasas y vigilancia estrecha de la función hepática. La erupción cutánea presentó una mayor incidencia con D-IVA/TEZ/VNZ, principalmente en mujeres y durante el primer mes; se notificó un caso que llevó a la discontinuación del tratamiento y dos que llevaron a la interrupción del tratamiento. La elevación de la creatinina quinasa (CK) fue similar entre los grupos, de intensidad leve o moderada. La hipoglucemia se notificó en el 1,7 % de los pacientes con D-IVA/TEZ/VNZ frente al 3,7 % con ELX/TEZ/IVA, casi exclusivamente en sujetos con diabetes relacionada con FQ. Los eventos fueron de intensidad leve o moderada, no se notificaron casos graves de interrupciones en el tratamiento, y la tasa de eventos fue inferior a la observada con ELX/TEZ/IVA y con placebo en otros estudios. La incidencia de cataratas fue baja y comparable (0,6 % vs 0,8 %), sin repercusión visual, manteniéndose la advertencia en la ficha técnica y en el Plan de Gestión de Riesgos por su analogía con IVA. Los eventos neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad, insomnio, fatiga mental) se observaron en torno al 11,5 % de los pacientes, en el 4,6% de los casos se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento.

En cuanto a los datos de seguridad en la población pediátrica, los datos proceden del estudio VX21-121-105 (cohorte B1), que incluyó a 78 sujetos de 6 a 11 años que presentaban al menos una mutación sensible a la triple combinación (TCR/*any*). La exposición media fue de 23,8 semanas. Los sujetos recibieron una dosis ajustada por peso: 70 sujetos <40 kg recibieron 12 mg/60 mg/150 mg (D-IVA/TEZ/VNZ) una vez al día, y 8 sujetos (≥40 kg) recibieron 20 mg/100 mg/250 mg (D-IVA/TEZ/VNZ I) una vez al día. La seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ en sujetos de 6 a 11 años fue generalmente consistente con la observada en los sujetos ≥12 años, y, al comparar el conjunto de datos de seguridad agrupados en sujetos ≥12 años, la población pediátrica de 6 a 11 años en la cohorte B1 experimentaron EA de menor gravedad. La incidencia de AAG (7,7 %) y de EA que condujeron a la interrupción o la suspensión del fármaco (1,3 % cada una) fueron bajas. Los EAs y AAG más frecuentes a lo largo del programa de desarrollo clínico fueron generalmente consistentes con las manifestaciones típicas de la FQ o con las enfermedades concomitantes comunes.

Asimismo, el perfil de seguridad observado en las cohortes A1 y B1 (Estudio 105) fue globalmente consistente con el descrito en los sujetos ≥12 años y continuará evaluándose en un estudio de seguimiento postautorización (Estudio VX22-121-106).

En conjunto, el perfil de seguridad de D-IVA/TEZ/VNZ se considera consistente con el de otros moduladores de CFTR disponibles y a la fecha de elaboración de este informe no se han identificado nuevos riesgos de seguridad adicionales.

Discusión

La FQ es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, crónica, progresiva y multisistémica. está causada por mutaciones en el gen *CFTR* localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica la proteína CFTR (1,2). La estrategia terapéutica actual se centra en dos enfoques: (a) terapias para el manejo sintomático, complicaciones y comorbilidades de la enfermedad (antibióticos, mucolíticos, terapias de reemplazo de enzimas pancreáticas, suplementos nutricionales, terapia respiratoria, entre otros)(4) y (b) los moduladores de CFTR (es decir, correctores y potenciadores) que actúan sobre la causa subyacente de la enfermedad (4,9). La eficacia de estos tratamientos varía en función de la mutación genética que tenga cada paciente y no abarcan a toda la variedad de mutaciones existentes de esta enfermedad.

Los tratamientos moduladores del *CFTR* disponibles actualmente en la UE para la FQ incluyen a IVA el cual está indicado para pacientes 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*. IVA fue el primer modulador del *CFTR* autorizado en la UE. Actúa potenciando la apertura del canal *CFTR* 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, realizados en pacientes con al menos una mutación *G551D* en el gen *CFTR*, la diferencia entre los grupos de IVA y placebo en el cambio absoluto medio del FEV₁ (% predicho) desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 10,6 p.p. (IC 95 %: 8,6 a 12,6) en el estudio 770-102 y de 12,5 p.p. (IC 95 %: 6,6 a 18,3) en el estudio 770-103. Además, el tratamiento con IVA produjo mejoras significativas en el estado nutricional (peso e IMC) y redujo la frecuencia de ExP en el estudio 770-102. Posteriormente, se demostró su eficacia en otras mutaciones de apertura del canal en el estudio 770-111, con una diferencia absoluta media en el FEV₁ en la población global de 10,7 p.p. (IC 95 %: 7,3 a 14,1). El beneficio observado varió según la mutación, con cambios con IVA que oscilaron aproximadamente entre 3 y 20 p.p. aunque el número de pacientes por mutación fue reducido y no se realizaron comparaciones estadísticas individuales; la eficacia no se estableció para la mutación *G970R*(18).

En el estudio 770-110, que incluyó pacientes con la mutación *R117H*, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio del FEV₁ frente a placebo (diferencia media de 2,1 p.p. IC95%: -1,1 a 5,4). Sin embargo, se evidenció un beneficio clínicamente relevante en los subgrupos de pacientes adultos (≥ 18 años) y en aquellos con el genotipo *R117H-5T*. Por último, en el estudio 770-104, realizado en pacientes homocigotos para la mutación *F508del*, no se observaron diferencias significativas en el cambio del FEV₁ (diferencia media de 1,7 p.p.; IC95%: -0,6 a 4,1) respecto a placebo, por lo que esta mutación no fue incluida en la indicación de IVA en monoterapia(18).

Lumacaftor (LUM) es un corrector de *CFTR* que actúa sobre *F508del-CFTR* favoreciendo su procesamiento y transporte, mientras que IVA como se ha mencionado antes, es un potenciador que aumenta la probabilidad de apertura del canal. La combinación de ambos incrementa la cantidad y la función de *F508del-CFTR* en la superficie celular. La eficacia de LUM/IVA se evaluó en dos ensayos clínicos fase 3 (809-103 y 809-104) en pacientes de ≥ 12 años homocigotos para *F508del*, en los que se observó una mejora estadísticamente significativa del ppVEF₁ frente a placebo (diferencia absoluta +2,55 p.p.; $p < 0,0001$), así como incrementos en el IMC (+0,24 kg/m²) y una reducción aproximada del 39 % en la tasa de ExP. En un estudio adicional en pacientes heterocigotos *F508del* con una segunda mutación de función mínima (809-102) no se evidenciaron diferencias significativas respecto a placebo(19).

Tezacaftor (TEZ) es un corrector selectivo de *CFTR* que facilita el procesamiento y transporte celular de las formas mutantes o normales de la proteína (incluida *F508del-CFTR*), aumentando la cantidad de *CFTR* funcional en la superficie celular. La eficacia y seguridad de la combinación TEZ/IVA se evaluaron en dos ensayos clínicos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En el estudio 661-106, realizado en pacientes homocigotos para la mutación *F508del*, el tratamiento con TEZ/IVA produjo una mejora estadísticamente significativa en la función pulmonar, con una diferencia absoluta media frente a placebo de 4,0 p.p. en el ppVEF₁ (IC 95 %: 3,1-4,8; $p < 0,0001$) a la semana 24, junto con una reducción significativa en la tasa de ExP. En el estudio 661-108, de diseño cruzado y tres brazos (TEZ/IVA, IVA y placebo), en pacientes heterocigotos *F508del* con una segunda mutación asociada a actividad residual de *CFTR*, la diferencia de tratamiento en el cambio absoluto medio del ppVEF₁ entre TEZ/IVA y placebo fue de 6,8 p.p. (IC 95 %: 5,7-7,8; $p < 0,0001$); entre IVA y placebo, de 4,7 p.p. (IC 95 %: 3,7-5,8; $p < 0,0001$); y entre TEZ/IVA e IVA, de 2,1 p.p. (IC 95 %: 1,2-2,9) (20).

Elexacaftor (ELX), TEZ e IVA son moduladores del *CFTR* con mecanismos complementarios. ELX y TEZ actúan como correctores que se unen a distintos sitios de la proteína *CFTR*, facilitando su procesamiento y transporte intracelular y aumentando la cantidad de proteína funcional en la superficie celular. La eficacia y seguridad de la combinación triple ELX/TEZ/IVA se evaluaron en varios ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados. En el estudio 445-102, en pacientes *F508del/MF*, ELX/TEZ/IVA mejoró el ppVEF₁ en 14,3 p.p. frente a placebo (IC 95 %: 12,7-15,8; $p < 0,0001$) y redujo

las ExP (cociente de tasas 0,37; IC 95 %: 0,25–0,55; $p < 0,0001$), con una disminución del cCl_s -41,8 mmol/L en la semana 24. En el estudio 445-103, un estudio de fase 3 controlado con TEZ/IVA en homocigotos *F508del*, la combinación triple mejoró el ppVEF₁ en 10,0 p.p. frente a TEZ/IVA (IC 95 %: 7,4–12,6; $p < 0,0001$) y redujo el cCl_s en -45,1 mmol/L. en la semana 4 (21).

D-IVA/TEZ/VNZ es una triple combinación moduladora de CFTR que actúa mediante la corrección del procesamiento y transporte de la proteína CFTR mutante y la potenciación de su función canal, con el objetivo de aumentar la cantidad y actividad de CFTR en la superficie celular. Su eficacia se evaluó en dos ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados frente a ELX/TEZ/IVA en pacientes con FQ ≥ 12 años. En el estudio 102, en pacientes heterocigotos *F508del* y con una segunda mutación no sensible a otros moduladores, D-IVA/TEZ/VNZ demostró no inferioridad frente a ELX/TEZ/IVA en el cambio absoluto medio del ppVEF₁ hasta la semana 24 (diferencia de 0,2 p.p.; IC 95 %: -0,7 a 1,1) y una mayor reducción del cCl_s (-8,4 mmol/L; IC 95 %: -10,5 a -6,3; $p < 0,0001$), el margen de no inferioridad establecido de 3 p.p. fue considerado adecuado por el CHMP. Resultados similares se observaron en el estudio 103, en una población más amplia que incluía homocigotos *F508del* y heterocigotos *F508del* junto con mutaciones con función residual, confirmándose la no inferioridad en ppVEF₁ (0,2 p.p.; IC 95 %: -0,5 a 0,9) y una reducción adicional en la cCl_s (-2,8 mmol/L; IC 95 %: -4,7 a -0,9; $p = 0,0034$). En ambos estudios, la mejoría en ppVEF₁ y cCl_s se mantuvo hasta la semana 52. En población pediátrica (6–<12 años; estudio 105, cohorte B1), D-IVA/TEZ/VNZ mostró un perfil de seguridad y eficacia consistente al observado en población adulta (4,10).

En relación con las mutaciones menos frecuentes, cabe destacar que la evidencia clínica directa sigue siendo limitada. No obstante, los resultados obtenidos en modelos celulares *in vitro* de tipo FRT (*Fisher Rat Thyroid* por sus siglas en inglés) y HBE (*Human Bronchial Epithelial* por sus siglas en inglés) han mostrado una correlación funcional con los efectos clínicos observados con otros moduladores *CFTR*, lo que respalda la extrapolación de la eficacia a determinadas variantes no incluidas en los ensayos pivotaes. Esta interpretación, coherente con el razonamiento aplicado por el CHMP, permite considerar razonable la utilización del fármaco en mutaciones con respuesta *in vitro* demostrada, siempre que la respuesta clínica se evalúe de forma individualizada (4).

En la población pediátrica (≥ 6 años), la indicación de D-IVA/TEZ/VNZ está respaldada por datos farmacocinéticos y de seguridad en población pediátrica (estudio 105), con una exposición comparable a la observada en adultos y resultados de eficacia secundarios coherentes con los de los ensayos pivotaes. Esta extrapolación del uso a ≥ 6 años se justifica además por la similitud del mecanismo fisiopatológico y mantiene la coherencia con el programa de desarrollo escalonado de los moduladores previos (IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA y ELX/TEZ/IVA) (4).

Desde el punto de vista de seguridad y teniendo en cuenta los datos obtenidos en los ensayos pivotaes, el perfil de D-IVA/TEZ/VNZ fue consistente con el de otras combinaciones moduladoras de *CFTR*, destacando como reacciones adversas más frecuentes la exacerbación de infecciones pulmonares, nasofaringitis, cefalea, diarrea y elevaciones de transaminasas, generalmente leves a moderadas. La tasa de discontinuación por acontecimientos adversos fue baja, principalmente por elevación de ALT o AST (4,12).

Respecto a la pauta posológica, la administración de una sola dosis diaria constituye una ventaja práctica frente a otros moduladores que requieren dos tomas diarias (una por la mañana y otra de IVA por la noche). Esta simplificación podría contribuir a mejorar la adherencia terapéutica y la comodidad de uso, aunque no se han realizado estudios comparativos específicos en este sentido.

En relación con las comparaciones indirectas entre moduladores de *CFTR*, la evidencia más reciente proviene de un metaanálisis en red que incluyó 13 ensayos ($n=2.724$) y comparó las combinaciones triples (D-IVA/TEZ/VNZ y ELX/TEZ/IVA) con las dobles (TEZ/IVA y LUM/IVA) en pacientes ≥ 12 años con al menos un alelo *F508del*(22). En este análisis, D-IVA/TEZ/VNZ y ELX/TEZ/IVA mostraron mejoras similares frente a placebo en ppVEF₁, calidad de vida y cCl_s. Se observó, sin embargo, una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de cCl_s en el grupo de D-IVA/TEZ/VNZ frente a ELX/TEZ/IVA (diferencia de medias -8,6 mmol/L (IC 95 %: -15,5 a -1,6) . Las triples terapias de D-

IVA/TEZ/VNZ y ELX/TEZ/IVA fueron superiores a las dobles terapias (TEZ/IVA y LUM/IVA) en función pulmonar, calidad de vida y mostraron una mayor reducción del cCl_s, biomarcador directo de la actividad del canal CFTR, aunque este efecto farmacodinámico no se asoció a diferencias clínicamente significativas adicionales en variables clínicas frente al comparador activo (22).

En este sentido, la jerarquía de eficacia derivada del metaanálisis en red (*P-score*), situó a D-IVA/TEZ/VNZ en la primera posición y ELX/TEZ/IVA la segunda, lo que sugiere una probabilidad numéricamente mayor de alcanzar mejores resultados en ppVEF₁ y reducción del cCl_s (22). No obstante, las estimaciones basadas en el *P-score* deben interpretarse con cautela, ya que reflejan una ordenación probabilística dependiente de comparaciones indirectas y se sustentan en una certeza global baja según la metodología CINeMA (Confidence In Network Meta-Analysis por sus siglas en inglés). Dicha metodología, valora la certeza o confianza global en los resultados de un metaanálisis en red. La certeza global, clasificada como de baja de “baja” a “muy baja” fue principalmente debido a la imprecisión y heterogeneidad moderada entre los estudios (22). Pese a las limitaciones metodológicas, los resultados del metaanálisis en red son consistentes con las revisiones Cochrane previas (23,24) que habían demostrado beneficios limitados de las combinaciones dobles y una mayor eficacia de las triples en la mejora del ppVEF₁ y la reducción del cCl_s.

Por último, la evidencia indirecta sugiere que las triples combinaciones (D-IVA/TEZ/VNZ y ELX/TEZ/IVA) son más eficaces que las dobles (TEZ/IVA y LUM/IVA), con una ventaja de D-IVA/TEZ/VNZ en la magnitud de la reducción del cCl_s, aunque sin diferencias clínicamente relevantes en función pulmonar o calidad de vida (22). No se identifican diferencias robustas en seguridad entre las triples combinaciones, por lo que la confirmación de estas tendencias requiere seguimiento a largo plazo y datos de práctica clínica real.

Teniendo en cuenta los datos disponibles de D-IVA/TEZ/VNZ en cuanto a eficacia y seguridad, y tras haber demostrado la no inferioridad estadísticamente significativa frente al comparador activo ELX/TEZ/IVA en el mantenimiento de la ppVEF₁ a la semana 24, se puede considerar que ambos tratamientos son alternativas al mismo nivel de eficacia. Si bien, como ya se ha mencionado antes D-IVA/TEZ/VNZ ha demostrado superioridad frente a ELX/TEZ/IVA en la reducción del cCl_s el cual se considera un marcador farmacodinámico clave, siendo además fundamental para revertir la patogénesis de la FQ, esta superioridad no puede considerarse como resultado de eficacia clínica establecido ya que esto no fue observado en variables clínicas como ppVEF₁, ExP o calidad de vida en los ensayos clínicos pivotaes.

En este sentido, ambos tratamientos presentan una eficacia comparable en pacientes con al menos un alelo *F508del*. Las diferencias relevantes se relacionan con el régimen posológico y con la robustez de la evidencia clínica en determinados genotipos, especialmente en mutaciones sin *F508del* o de baja frecuencia, donde la extrapolación del beneficio clínico se sustenta en la correlación demostrada entre la actividad *in vitro* y la respuesta clínica observada en moduladores previos.

Conclusión

La FQ es una enfermedad multisistémica crónica y progresiva, de origen genético y herencia autosómica recesiva. Está causada por mutaciones en el gen *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*, *T71+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *T789+5G→A*, *T372-26A→G* y *T3849+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 combinaciones triples (D-IVA/TEZ/VNZ y ELX/TEZ/IVA) abarcan un rango más amplio de mutaciones que las combinaciones dobles y representan las opciones de tratamiento más eficaces disponibles en la actualidad para la mayoría de los pacientes con FQ.

En los ensayos pivotaes, D-IVA/TEZ/VNZ demostró no inferioridad frente a ELX/TEZ/IVA en la mejoría del ppVEF₁ y una reducción significativamente mayor en el cCl_s, con un perfil de seguridad similar entre ambos tratamientos. No obstante, la superioridad en la reducción del cCl_s no se ha traducido en un beneficio clínico demostrado en otras variables clínicamente relevantes, considerando los datos de su programa de desarrollo clínico.

Por tanto, D-IVA/TEZ/VNZ y ELX/TEZ/IVA deben considerarse alternativas terapéuticas de eficacia comparable en pacientes con al menos una mutación en *CFTR* que no sea de clase I. Ambas combinaciones triples han demostrado una eficacia superior a las dobles (TEZ/IVA y LUM/IVA). Las principales diferencias entre ambas combinaciones residen en la pauta posológica —una toma diaria en el caso de D-IVA/TEZ/VNZ frente a dos en ELX/TEZ/IVA— y en la extensión del soporte clínico en determinadas mutaciones raras, donde la evidencia de D-IVA/TEZ/VNZ se basa principalmente en la correlación funcional demostrada *in vitro*.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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	D-IVA/TEZ/VNZ (Alyftrek®)	ELX/TEZ/IVA (Kaftrio®)	TEZ/IVA (Symkevi®)	LUM/IVA (Orkambi®)	IVA (Kalydeco®)
Presentación	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos recubiertos con película o granulado en sobre.	Comprimidos recubiertos con película.	Comprimidos recubiertos con película o granulado en sobre.	Comprimidos recubiertos con película o granulado en sobre.
Posología	En función del peso, dos o tres comprimidos de D-IVA/TEZ/VNZ una vez al día.	En función de la edad y el peso (tabla A3). 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, 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 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 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 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</i> y <i>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 de edad 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</i> o <i>S549R</i> .

Efectos adversos	<p>Las reacciones adversas más frecuentes incluyen cefalea (15,8 %) y diarrea (12,1 %).</p> <p>Las reacciones adversas graves más frecuentes son ALT elevada (0,4 %) y AST elevada (0,4 %).</p>	<p>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 %).</p> <p>Se notificaron reacciones adversas graves de erupción en el 1,5 % de los pacientes tratados con IVA/TEZ/ELX.</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (14 %) y nasofaringitis (12 %).</p>	<p>Las reacciones adversas más frecuentes son disnea (14,0 %), diarrea (11,0 %) y náuseas (10,2 %).</p> <p>Las reacciones adversas graves incluyeron acontecimientos hepatobiliares, p. ej., aumento de las aminotransferasas (0,5 %), hepatitis colestásica (0,3 %) y encefalopatía hepática (0,1 %).</p>	<p>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 %).</p> <p>Las reacciones adversas graves incluyeron dolor abdominal (0,9 %) y aumento de las transaminasas (1,8 %).</p>
<p>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.</p>					



Tabla A2. Resultados de eficacia de los estudios VX-121-102 y VX-121-103.

Análisis*	Estadística	Estudio 121-102	Estudio 121-103
		D-IVA/TEZ/VNZ N=196 IVA/TEZ/ELX N=202	D-IVA/TEZ/VNZ N=284 IVA/TEZ/ELX N=289
VARIABLES PRIMARIAS			
ppVEF ₁ basal (puntos porcentuales)	Media (DE)	67,0 (15,3) 67,2 (14,6)	67,2 (14,6) 66,4 (14,9)
Cambio absoluto en el ppVEF ₁ desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos porcentuales)	Media (EE) de mínimos cuadrados	0,5 (0,3) 0,3 (0,3)	0,2 (0,3) 0,0 (0,2)
	Media de mínimos cuadrados de la diferencia, IC del 95 %	0,2 (-0,7; 1,1)	0,2 (-0,5; 0,9)
	Valor p (unilateral) para no inferioridad†	<0,0001	<0,0001
VARIABLES SECUNDARIAS CLAVE			
Cloruro en el sudor basal (mmol/L)	Media (DE)	53,6 (17,0) 54,3 (18,2)	43,4 (18,5) 42,1 (17,9)
Cambio absoluto en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 (mmol/L)	Media (EE) de mínimos cuadrados	-7,5 (0,8) 0,9 (0,8)	-5,1 (0,7) -2,3 (0,7)
	Media de mínimos cuadrados de la diferencia, IC del 95 %	-8,4 (-10,5; -6,3)	-2,8 (-4,7; -0,9)
	Valor p (bilateral)	<0,0001	0,0034
OTRAS VARIABLES SECUNDARIAS‡			
Número de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 52	Número de acontecimientos	67 90	86 79
	Tasa de acontecimientos al año	0,32 0,42	0,29 0,26
	Diferencia de tasas (IC del 95 %)	-0,10 (-0,24; 0,04)	0,03 (-0,07; 0,13)

Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos)	Media (EE)	0,5 (1,1) -1,7 (1,0)	-1,2 (0,8) -1,2 (0,8)
	Media de mínimos cuadrados de la diferencia, IC del 95 %	2,3 (-0,6; 5,2)	-0,1 (-2,3; 2,1)

ppVEF: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; EE: error estándar; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado; Cls: cloruro en el sudor.
 Nota: Los análisis se basaron en el conjunto de análisis completo (CAC). El CAC se definió como todos los sujetos aleatorizados portadores de la mutación alélica en CFTR indicada y que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio.
 * Se realizó un periodo de introducción con IVA/TEZ/ELX de 4 semanas para establecer un valor basal durante el tratamiento.
 † El margen de no inferioridad preespecificado fue de -3,0 puntos porcentuales.
 § No se controló la multiplicidad.

Tabla A3. Resultados de variables secundarias eficacia del estudio VX-121-102-105

Análisis	Estadística	Estudio 121-102-105
		D-IVA/TEZ/VNZ N=78
Cambio absoluto desde el inicio en Cloro en sudor (cCls) hasta la Semana 24 (mmol/L)	n	77
	Media de mínimos cuadrados (EE)	-8,6 (1,2)
	IC del 95 % de la media de MC	-11,0; -6,3
Proporción de sujetos con cCls < 60 mmol/L hasta la Semana 24	Proporción basal (%)	84,4
	Proporción (%):	94,9
	IC 95 %	87,4; 98,6
Proporción de sujetos con cCls < 30 mmol/L hasta la Semana 24	Proporción basal (%)	39,0
	Proporción (%)	52,6
	IC 95 %	40,9; 64,0
Cambio absoluto desde el inicio en ppVEF ₁ hasta la Semana 24 (pp)	n	74
	Media de mínimos cuadrados (EE)	0,0 (1,0)
	IC 95 % de la media MC	-2,0; 1,9
Número de exacerbaciones pulmonares (ExP) hasta la Semana 24	Sujetos con eventos, n (%)	6 (7,7 %)
	Nº de eventos	6
	Tasa observada de eventos por año	0,15
ExP que requirieron hospitalización o antibióticos IV	Sujetos con eventos, n (%)	1 (1,3 %)
	Nº de eventos	1
	Tasa de eventos observada por año	0,03
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación CFQ-R RD hasta la Semana 24 (puntos)	n	75
	Media ajustada (EE)	3,9 (1,2)
	IC 95 % de la media ajustada	1,5; 6,3
Cambio absoluto desde el valor basal en el IMC en la Semana 24 (kg/m ²)	n	78
	Media ajustada (EE)	0,22 (0,08)
	IC 95 % de la media ajustada	0,05; 0,38
Cambio absoluto desde el valor basal en el IMC-z para la edad en la Semana 24	n	78
	Media ajustada (EE)	-0,05 (0,03)
	IC 95 % de la media ajustada	-0,12; 0,02
Cambio absoluto desde el valor basal en el Peso en la Semana 24 (kg)	n	78
	Media ajustada (EE)	1,67 (0,17)
	IC 95 % de la media ajustada	1,34; 2,00
Cambio absoluto desde el valor basal en el z-score de Peso-para-la-edad en la Semana 24	n	78
	Media ajustada (EE)	-0,02 (0,03)
	IC 95 % de la media ajustada	-0,07; 0,03
Cambio absoluto desde el valor basal en LCl _{2.5} hasta la Semana 24	n	67
	Media ajustada (EE)	-0,08 (0,05)
	IC 95 % de la media ajustada	(-0,18; 0,02)

IMC: índice de masa corporal; CFQ-R RD: dominio respiratorio del Cuestionario de Fibrosis Quística Revisado; D-IVA: deutiivacaftor; CAC: conjunto de análisis completo; IV: intravenoso; LCl_{2.5}: número de recambios pulmonares necesarios para reducir la concentración del gas inerte en el volumen corriente a 1/40 de su valor inicial; n: tamaño de la submuestra; N: tamaño total de la muestra; ExP: exacerbación pulmonar; ppVEF₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; cCl: cloruro en sudor; TEZ: tezacaftor; VNZ: vanzacaftor.

Nota: Los análisis se basaron en el CAC, definido como todos los sujetos que fueron incluidos, portaban el genotipo CFTR previsto y recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio durante el periodo de tratamiento.

Tabla A4. Pauta posológica en el uso concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A.

Edad	Peso	Inhibidores moderados de CYP3A	Inhibidores potentes de CYP3A
≥ 6 años	< 40 kg	Dos comprimidos de 50 mg de deutivacaftor/ 20 mg de tezacaftor /4 mg de vanzacaftor cada dos días	Dos comprimidos de 50 mg de deutivacaftor/ 20 mg de tezacaftor /4 mg de vanzacaftor una vez a la semana
	≥ 40 kg	Un comprimido de 125 mg de deutivacaftor/ /50 mg de tezacaftor /10 mg de vanzacaftor cada dos días.	Un comprimido de 125 mg de deutivacaftor//50 mg de tezacaftor /10 mg de vanzacaftor una vez a la semana.

Referencias

1. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med.* 27 de enero de 2023;74(1):413-26.
2. Diab Cáceres L, Zamarrón de Lucas E. Cystic fibrosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 10 de noviembre de 2023;161(9):389-96.
3. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2 de noviembre de 2023;389(18):1693-707.
4. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report - Alyftrek (deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA); 2025 abr [citado 17 de septiembre de 2025] p. 193. Report No.: EMA/CHMP/131070/2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alyftrek-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. 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 21 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://zenodo.org/doi/10.5281/zenodo.14851519>
6. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* febrero de 2017;181:S4-S15.e1.
7. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de mayo de 2020;201(10):1193-208.
8. Castellani C, Simmonds NJ, Barben J, Addy C, Bevan A, Burgel PR, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): A timely and accurate diagnosis. *J Cyst Fibros.* noviembre de 2023;22(6):963-8.
9. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health - Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(23\)01727-7/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(23)01727-7/fulltext)
10. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) – Alyftrek [Internet]. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency (EMA); 2025 abr p. 2. Report No.: EMA/CHMP/131190/2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-alyftrek_en.pdf
11. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Minutes for the meeting on 5-7 October 2021 [Internet]. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency (EMA); 2021 nov p. 37. Report No.: EMA/COMP/590190/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-5-7-october-2021_en.pdf
12. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) – Alyftrek (deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA); p. 66. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alyftrek-epar-product-information_en.pdf
13. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* marzo de 2025;13(3):244-55.
14. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* marzo de 2025;13(3):256-71.
15. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. [citado 24 de septiembre de 2025]. EudraCT Number 2021-000712-31 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000712-31/results>

16. Correction to Lancet Respir Med 2025; 13: 256–71. Lancet Respir Med. 1 de marzo de 2025;13(3):e19.
17. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. [citado 29 de septiembre de 2025]. EudraCT Number 2021-000694-85 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000694-85/results>
18. European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2025 [citado 21 de octubre de 2025]. Kalydeco: EPAR – Product Information (ivacaftor). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112782003/FT_112782003.html#5
19. 125 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 22 de octubre de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151059005/FT_1151059005.html
20. European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2025 [citado 22 de octubre de 2025]. Symkevi: EPAR – Product Information (tezacaftor/ivacaftor). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181306001/FT_1181306001.html
21. European Medicines Agency. European Medicines Agency. 2025 [citado 22 de octubre de 2025]. Kaftrio: EPAR – Product Information (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201468002/FT_1201468002.html
22. 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.
23. 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.
24. 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.