



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Trabajo de Revisión Bibliográfica Sistemática

GRADO EN ENFERMERÍA

Moduladores de la proteína CFTR en el
tratamiento de la Fibrosis Quística

“CFTR protein modulators for the treatment of Cystic
Fibrosis”

Autora: Clara Ruiz Gutiérrez

Tutora: Dra. Marina Holgado Madruga

Salamanca, mayo de 2022

A mi tutora, por enseñarme aquello que es importante.

A mi familia, por su amor, apoyo y las oportunidades que me brindan.

A Aroa, Leticia y María, por el abrazo constante que supone su amistad.

Lista de abreviaturas	5
Resumen	6
Abstract.....	7
Introducción.....	8
Fibrosis quística.....	8
Definición	8
Incidencia.....	8
Etiología	8
Clínica.....	9
Diagnóstico	9
Tratamiento	9
Pronóstico y respuesta al tratamiento.....	10
Moduladores de CFTR.....	10
Definición	10
Symdeko.....	11
Trikafta.....	11
Justificación.....	12
Objetivos	13
Generales	13
Específicos.....	13
Material y métodos.....	14
Estrategia de búsqueda	14
Criterios de inclusión y exclusión	15
Extracción y análisis de datos.....	16
Resultados.....	18
Selección de los estudios	18
Características de los estudios	19
Resultados de los estudios.....	19
Tezacaftor/Ivacaftor.....	19
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	23
Efectos adversos	25
Discusión.....	27
Conclusiones	30

Bibliografia.....	31
Anexo 1	34
Anexo 2	47

Lista de abreviaturas

FC: Fibrosis Quística

RS: Revisión Sistemática

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator o regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised

% FEV1 predicho: Porcentaje del volumen espirado máximo en el primer segundo predicho

ELX: Elexacaftor

TEZ: Tezacaftor

IVA: Ivacaftor

LUM: Lumacaftor

F/F: Mutación F508del homocigótica (o phe508del)

F/MF: Mutación F508del (o phe508del) heterocigótica con una mutación de función mínima

F/RF: Mutación F508del (o phe508del) heterocigótica con una mutación de función residual

AEMPS: Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

EAs: Efectos Adversos

ExPs: Exacerbaciones Pulmonares

RNAm: RNA mensajero o Ácido Ribonucleico mensajero

Ref: Referencias

Resumen

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética que afecta principalmente a los pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y órganos sexuales. Está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR, que causan defectos en el transporte de iones en la membrana de las células epiteliales.

Según la Fundación Americana de Fibrosis Quística unas 70.000 personas en el mundo padecen esta enfermedad. Si bien existen líneas de tratamiento convencionales para la FQ, la necesidad de evitar su progresión a edades tempranas y los problemas secundarios a estos tratamientos convencionales, hacen necesario descubrir nuevas estrategias terapéuticas. El desarrollo de fármacos moduladores de la proteína CFTR representa una línea de tratamiento prometedora.

El objetivo de este trabajo consiste en el estudio de la eficacia y seguridad de las nuevas terapias moduladoras de la CFTR en el tratamiento de la FQ.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed utilizando las palabras clave: “tezacaftor/ivacaftor”, “elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor”, “cystic fibrosis”, “efficacy”, “toxicity” y “clinical trials”.

Definimos la eficacia en términos del cambio del porcentaje de FEV1 predicho, el cambio en la concentración de cloruro en sudor y la puntuación obtenida en la escala CFQ-R. Evaluamos la seguridad farmacológica en términos de efectos adversos.

Tanto, Tezacaftor/Ivacaftor como, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor demostraron ser altamente eficaces y el perfil de seguridad en ambas resultó satisfactorio. Se concluye que las terapias moduladoras de la proteína CFTR son una línea de tratamiento esperanzadora para la FQ.

Palabras clave: “tezacaftor/ivacaftor”, “elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor”, “cystic fibrosis”, “efficacy”, “safety” y “clinical trials”

Abstract

Cystic Fibrosis (CF) is a genetic disease that mainly affects the lungs, the pancreas, the intestine, the liver, the sweat glands and the sexual organs. It is caused by mutations in the gene that encodes the CFTR protein, which cause defects in ion transport in the epithelial cell membrane.

According to the American Cystic Fibrosis Foundation, about 70,000 people in the world suffer from this disease. Although there are conventional lines of the treatment for CF, the need to prevent its progression at an early age and the problems secondary to these conventional treatments makes it necessary to discover new therapeutic strategies. The development of drugs that modulate the CFTR protein represents a promising line of treatment.

The aim of this work is to study the efficacy and safety of new CFTR modulating therapies in the treatment of CF.

A literature search was performed in the PubMed database using the keywords: "tezacaftor/ivacaftor", "elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor", "cystic fibrosis", "efficacy", "toxicity" and "clinical trials".

We defined the efficacy in terms of percent change in predicted FEV1, change in sweat chloride concentration, and CFQ-R score. We evaluate the pharmacological safety in terms of adverse effects.

Both Tezacaftor/Ivacaftor and Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor proved to be highly effective and the safety profile of both was satisfactory. It is concluded that CFTR protein modulating therapies are a promising line of treatment for CF.

Keywords: “tezacaftor/ivacaftor”, “elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor”, “cystic fibrosis”, “efficacy”, “safety” and “clinical trials”.

Introducción

Fibrosis quística

Definición

La Fibrosis Quística se trata de una enfermedad genética que afecta principalmente a los pulmones, pero también al páncreas, a nivel intestinal y hepático, a las glándulas sudoríparas y a los órganos sexuales. (1)

Incidencia

Según la Fundación Americana de Fibrosis Quística, unas 70.000 personas en todo el mundo padecen esta enfermedad (2). La FQ afecta sobre todo a personas de Europa, Norte América y Australia. (1)

Etiología

Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Existen diferentes mutaciones del gen, destacando F508del, presente en hasta el 85% de la población enferma de FQ (3).

La principal función de la proteína CFTR es el transporte de iones de cloro hacia el exterior de la membrana celular y la inhibición de la captación de sodio. En la Fibrosis Quística, hay un defecto en el transporte de iones en la membrana de las células epiteliales, alterando la función secretora. Cuando la proteína no funciona correctamente, no es posible expulsar los iones de cloro a la superficie celular. Debido a la falta de atracción de agua mediante estos iones a la superficie de la célula, se producen secreciones anormalmente viscosas. (1)

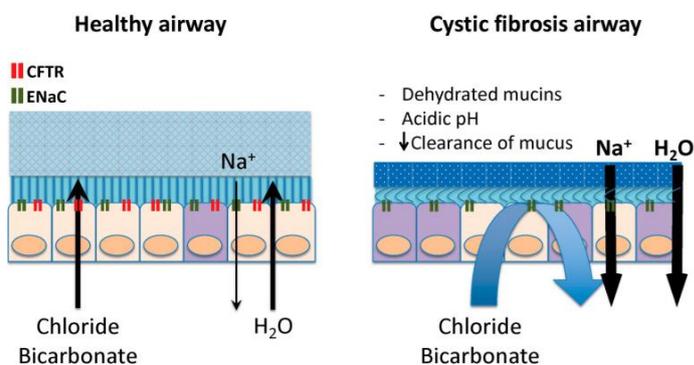


Figura 1. Diferencia entre el intercambio de iones en las células epiteliales de un paciente sano frente a un paciente con Fibrosis Quística. (3)

Clínica

Las manifestaciones más habituales de la Fibrosis Quística son pulmonares, ya que la mucosidad que se produce en las vías aéreas es muy espesa y esta hace que el paciente presente disnea, tos con esputo, sibilancias, infecciones y bronquiectasias. Además, estos pacientes también presentan con frecuencia insuficiencia pancreática exocrina, sabor salado de la piel, elevación de cloruro en sudor, infertilidad (en hombres) y pérdida de peso. (1) (4)

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la FQ son los siguientes:

- Presentar uno o más rasgos fenotípicos característicos (5) o
- Historia familiar de la enfermedad (4) o
- Despistaje neonatal positivo, con Tripsina inmunorreactiva (5).

Además, se debe demostrar la evidencia de disfunción de la proteína CFTR mediante:

- Test de sudor, con una concentración de cloruro elevada en dos o más mediciones (5)
- Identificación de dos mutaciones que causen la enfermedad (5)
- Diferencia de potencial nasal anormal (4)

Tratamiento

Consta de cuatro pilares básicos, además del trasplante pulmonar en casos avanzados de la enfermedad. A ellos se les suman recientemente los moduladores de la proteína CFTR:

- Antibioterapia: necesaria para controlar las infecciones bacterianas en el tracto respiratorio (1)
- Fisioterapia respiratoria: para facilitar la movilización y eliminación de las secreciones espesas de las vías respiratorias (4)
- Suplementación enzimática: se trata de extractos pancreáticos gastroprotegidos ajustados de forma individualizada. También se deben suplementar vitaminas liposolubles. (1)
- Tratamiento nutricional: debe prevenirse la malnutrición para que mejore la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. Se debe asegurar una ingesta adecuada tanto en las exacerbaciones como en los periodos de remisión. (1)

- En algunas fases avanzadas de la enfermedad resulta necesario un trasplante pulmonar, cuando se ha producido fallo respiratorio (1)

Pronóstico y respuesta al tratamiento

El pronóstico de esta enfermedad depende cuándo se realice el diagnóstico, de si se cumple un manejo terapéutico cuidadoso, del control de las infecciones y de un buen control nutricional. Se ha producido en los últimos años un aumento de la supervivencia de los pacientes con FQ, llegando la mediana de edad a mayores de 40 años. Esto se debe a un mayor conocimiento de la etiopatogenia y fisiología de la enfermedad, a los avances terapéuticos y a un manejo de la enfermedad con un enfoque multidisciplinar. (1) (4)

Moduladores de CFTR

Definición

Anteriormente, el tratamiento de la FQ se centraba en tratar las manifestaciones clínicas y las complicaciones resultantes de la disfunción de la proteína CFTR. En la actualidad, las investigaciones se centran en desarrollar fármacos que puedan restaurar y optimizar la función de la proteína CFTR defectuosa para poder frenar o prevenir la progresión de la enfermedad (6). Estos fármacos se conocen como moduladores de la proteína CFTR y, dentro de ellos existen potenciadores, correctores, estabilizadores, amplificadores, agentes read-through y supresores NMD (3). En esta RS se estudia el uso de potenciadores y correctores de la proteína CFTR como componentes de dos terapias farmacológicas: Symdeko y Trikafta.

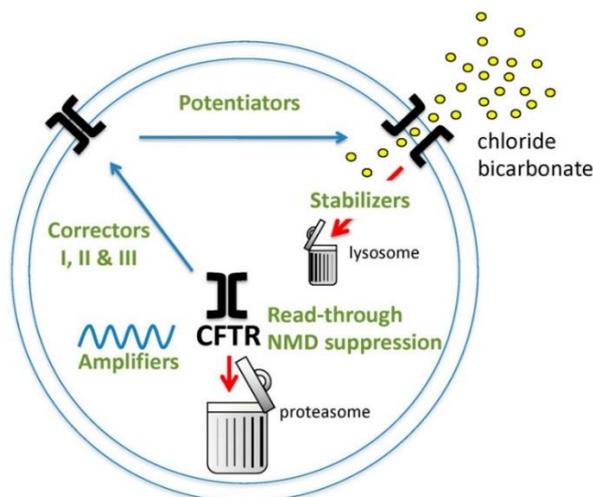


Figura 2. Tipos de moduladores de la proteína CFTR y cómo actúan sobre ella (3).

Symdeko

Este fármaco cuenta con los principios activos Tezacaftor e Ivacaftor. Ivacaftor es un potenciador de la función de CFTR, por lo que produce un aumento de la secreción de iones cloruro de la proteína CFTR de la membrana celular. Tezacaftor es un corrector de la CFTR mutada, que mejora el plegamiento y el tráfico de la proteína CFTR mutada (7).

Trikafta

Además de contar con los dos principios activos mencionados anteriormente, Kaftrio posee otro corrector llamado Elexacaftor o VX-445, cuyo mecanismo de acción es algo diferente al de Tezacaftor, ya que funciona en un sitio de unión diferente en la proteína CFTR al de Tezacaftor. Esto facilita aún más la funcionalidad de esta proteína en la superficie de la célula (13).

Drug (Trade Name)	Mode of Action	Age	Mutation Class	Alleles
Ivacaftor (Kalydeko)	Potentiator	2 years and older	III, IV	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H, other rare mutations (see text)
Ivacaftor and lumacaftor (Orkambi)	Potentiator and corrector	12 years and older	II	F508del homozygous
Ivacaftor and tezacaftor (Symdeko)	Potentiator and second-generation corrector	12 years and older	II/II, or II/RF *	F508del homozygous or F508del/RF *
Ivacaftor, tezacaftor and elexacaftor (Trikafta)	Potentiator and second-generation corrector and next-generation corrector	12 years and older	II/II, II/other	A diagnosis of CF and at least one F508del OR another CFTR responsive mutation **

Tabla 1. Terapias farmacológicas compuestas por moduladores de la proteína CFTR (3).

Justificación

Según la Fundación Americana de Fibrosis Quística unas 70.000 personas en el mundo padecen esta enfermedad (2). Si bien existen líneas de tratamiento convencionales para la FQ, la necesidad de evitar su progresión a edades tempranas y los problemas secundarios a estos tratamientos convencionales, hacen necesario descubrir nuevas estrategias terapéuticas. El desarrollo de fármacos moduladores de la proteína CFTR representa una línea de tratamiento prometedora.

Objetivos

Generales

- 1) Estudio de nuevas terapias moduladoras de la proteína CFTR en el tratamiento de la Fibrosis Quística.

Específicos

- 1) Análisis de la eficacia y seguridad de la combinación farmacológica Tezacaftor/Ivacaftor en pacientes con Fibrosis Quística.
- 2) Análisis de la eficacia y seguridad de la combinación farmacológica Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en pacientes con Fibrosis Quística.

Material y métodos

Estrategia de búsqueda

Los estudios fueron identificados mediante una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed. Se tuvo acceso a todos los artículos a través de la biblioteca de la Universidad de Salamanca o a través del portal Sci-Hub.

Las palabras clave empleadas fueron **“tezacaftor/ivacaftor“**, **elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor**, “cystic fibrosis”, “efficacy”, “toxicity”, “side effects” y clinical trial”. Posteriormente obtuvimos los términos MESH correspondientes y realizamos las búsquedas descritas en la siguiente tabla.

1) ((“Cystic Fibrosis” [Mesh] OR “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator” [Mesh] OR “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (505-511)” [Supplementary Concept] OR “CFTR protein, human” [Supplementary Concept] OR “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508” [Supplementary Concept]) AND (((“tezacaftor, ivacaftor drug combination” [Supplementary Concept]) OR (tezacaftor/ivacaftor)) OR (TEZ/IVA))) AND (((“Drug- Related Side Effects and Adverse Reactions” [Mesh] OR “Adverse Outcome Pathways” [Mesh] OR “Injection Site Reaction” [Mesh]) OR (“adverse effects” [Subheading] OR “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” [Mesh] OR “Metabolic Side Effects of Drugs and Substances” [Mesh] OR “Metabolic Side Effects of Drugs and Substances”; [Pharmacological Action])) OR (“toxicity” [Subheading])) OR ((“Technology Assessment, Biomedical” [Mesh] OR “Product Surveillance, Postmarketing” [Mesh]) OR (“Treatment Outcome” [Mesh] OR “Therapeutic Equivalency” [Mesh] OR “Clinical Trials Data Monitoring Committees” [Mesh] OR “Program Evaluation” [Mesh]))))

2) ((“Cystic Fibrosis” [Mesh] OR “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator” [Mesh] OR “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (505-511)” [Supplementary Concept] OR “CFTR protein, human” [Supplementary Concept] OR “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator delta F508” [Supplementary Concept]) AND (((“elexacaftor, ivacaftor, tezacaftor drug combination” [Supplementary Concept]) OR (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor)) OR (ELX/TEZ/IVA))) AND (((“Drug- Related Side Effects and Adverse Reactions” [Mesh] OR “Adverse Outcome Pathways” [Mesh] OR “Injection Site Reaction”

[Mesh]) OR (“adverse effects” [Subheading] OR “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” [Mesh] OR “Metabolic Side Effects of Drugs and Substances” [Mesh] OR “Metabolic Side Effects of Drugs and Substances”; [Pharmacological Action])) OR (“toxicity” [Subheading])) OR ((“Technology Assessment, Biomedical” [Mesh] OR “Product Surveillance, Postmarketing” [Mesh]) OR (“Treatment Outcome” [Mesh] OR “Therapeutic Equivalency” [Mesh] OR “Clinical Trials Data Monitoring Committees” [Mesh] OR “Program Evaluation” [Mesh]))))

Tabla 2. Estrategias de búsqueda en PubMed

Además, se llevó a cabo una búsqueda en “bola de nieve”, la cual consiste en la selección de artículos de interés citados en Revisiones Sistemáticas y Ensayos Clínicos obtenidos en las búsquedas iniciales.

Se utilizaron como filtros de búsqueda la fecha de publicación (últimos 5 años) y el idioma, inglés o español.

Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes con Fibrosis Quística a partir de los 5 años de edad.	Pacientes menores de 6 años con Fibrosis Quística.
Pacientes con Fibrosis Quística con uno de los alelos con la mutación genética phe508del.	Pacientes con otro tipo de mutación genética.
Terapia dual Tezacaftor/Ivacaftor.	Pacientes con otro tipo de terapias farmacológicas.
Terapia triple Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.	Estudios que no incluyan variables de eficacia y seguridad.
Análisis de eficacia y seguridad.	Estudios experimentales preclínicos.

Ensayos clínicos: ±controlados, ±randomizados.	Literatura gris, reporte de casos, revisiones narrativas.
--	---

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

Extracción y análisis de datos

La eficacia se definió en términos de aumento del porcentaje de FEV1 predicho, disminución de la concentración de cloruro en sudor y aumento en la puntuación en el cuestionario CFQ-R (véase figura 15 del anexo).

Evaluamos la seguridad en términos de efectos adversos. De acuerdo con la definición del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU, se define un **efecto adverso** como aquel problema de tipo médico que ocurre en el transcurso de la aplicación de un tratamiento o terapia (8).

Los datos de esta RS se extrajeron de forma sistemática en tablas siguiendo el formato PICO. Este formato incluye pacientes, intervención, comparación y resultados (véase tabla PICO).

Paciente: tamaño muestral, tipo de mutación
Intervención: Tezacaftor/Ivacaftor o Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor como tratamiento de FQ
Comparación: con un grupo control que puede ser Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor (este en la combinación farmacológica triple) o placebo
Resultados: <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: en términos de porcentaje de FEV1 predicho, concentración de cloruro en sudor y puntuación en el cuestionario CFQ-R • Seguridad: efectos adversos más comunes

Tabla 4. Tabla PICO

Se evaluó la calidad de los estudios incluidos mediante la utilización de la escala Jadad, que emplea los siguientes criterios:

- Estudio randomizado
- Correcta explicación del método de aleatorización
- Estudio doble ciego
- Correcta explicación de las condiciones del enmascaramiento y si estas fueron las adecuadas
- Descripción de los abandonos y retiradas

Con esta escala se obtiene una puntuación del 0 al 5, indicando calidad adecuada del estudio una puntuación >3 y una calidad baja, una puntuación <2 .

Resultados

Selección de los estudios

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed y se identificaron 54 citas. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 11 artículos. De estos, 5 estudian la combinación de fármacos Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor y 6 se refieren a la combinación Tezacaftor/Ivacaftor.

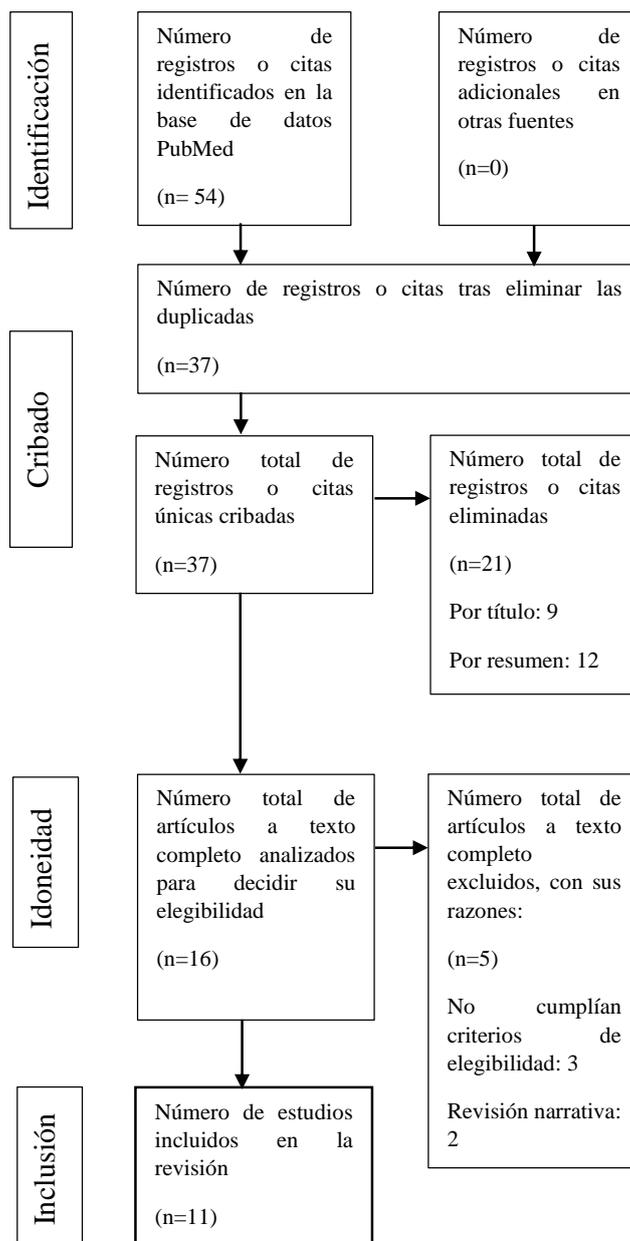


Figura 3. Diagrama de flujo de PRISMA

Características de los estudios

Los estudios que se incluyen en esta revisión están comprendidos entre las fechas de publicación de 19 de septiembre de 2017 a 26 de agosto de 2021.

El total de artículos incluye 2614 pacientes. El tamaño muestral de cada uno varía entre los 69 y 510 pacientes. La edad de ellos comprende entre los 6 años y la mayoría de edad. La mayor parte de las personas que participan en estos estudios tienen más de 12 años. Todos los pacientes padecen Fibrosis Quística.

Resultados de los estudios

Los datos obtenidos de cada artículo se reflejan en forma de tablas, de acuerdo a las normas APA y se describen en el anexo 1. Se realizó una evaluación de los 11 artículos y, a efectos didácticos, se indican en gráficas únicamente aquellos datos pertenecientes a estudios con resultados estadísticamente significativos.

Tezacaftor/Ivacaftor

Eficacia

5 de los 6 artículos incluidos en esta RS que estudian la combinación farmacológica Tezacaftor/Ivacaftor presentan datos de eficacia estadísticamente significativos. Los estudios que aparecen en ellas incluyen un total de 974 pacientes.

Se representan asociadas en gráficas aquellas referencias de diseños de estudio similares. De esta forma, en las figuras 4, 5 y 6 se muestra la eficacia en cambios del porcentaje de FEV1 predicho, de concentración de cloruro en sudor y de la puntuación en el cuestionario CFQ-R, donde se comparan los artículos (9) y (10). Asimismo, en las figuras 7, 8 y 9 se estudian los mismos parámetros, exponiéndose las diferencias entre el grupo de control (placebo) y el grupo de intervención, se comparan los artículos (19), (20) y (21).

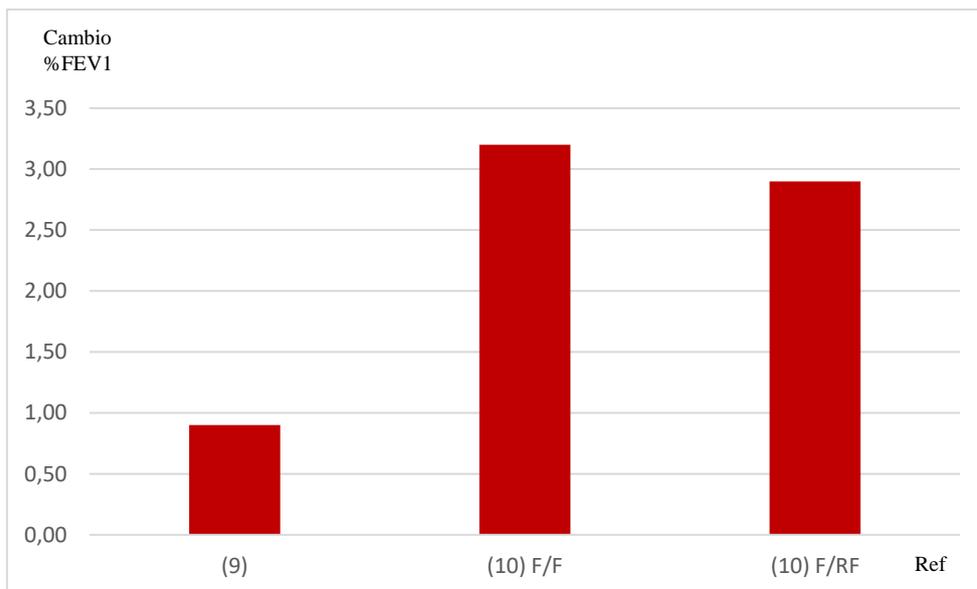


Figura 4. Eficacia en cambio en el tiempo del porcentaje de FEV1 predicho en el grupo de intervención Tezacaftor/Ivacaftor. Valores representados en media de mínimos cuadrados.

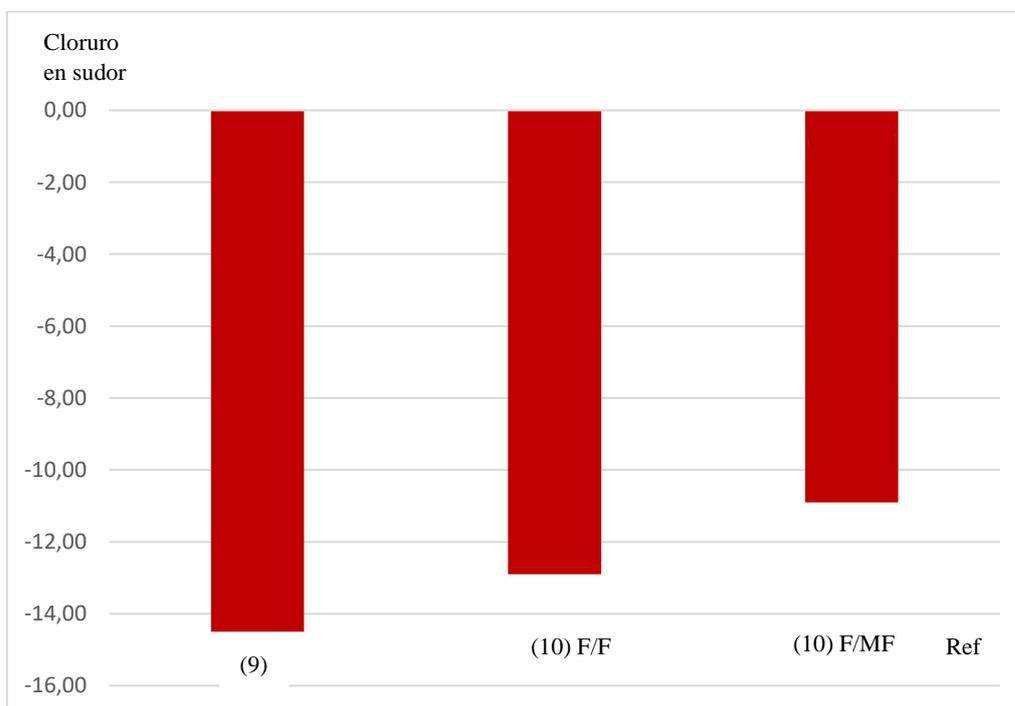


Figura 5. Eficacia en cambio en el tiempo de la concentración de cloruro en sudor en el grupo de intervención Tezacaftor/Ivacaftor. Valores representados en media de mínimos cuadrados.

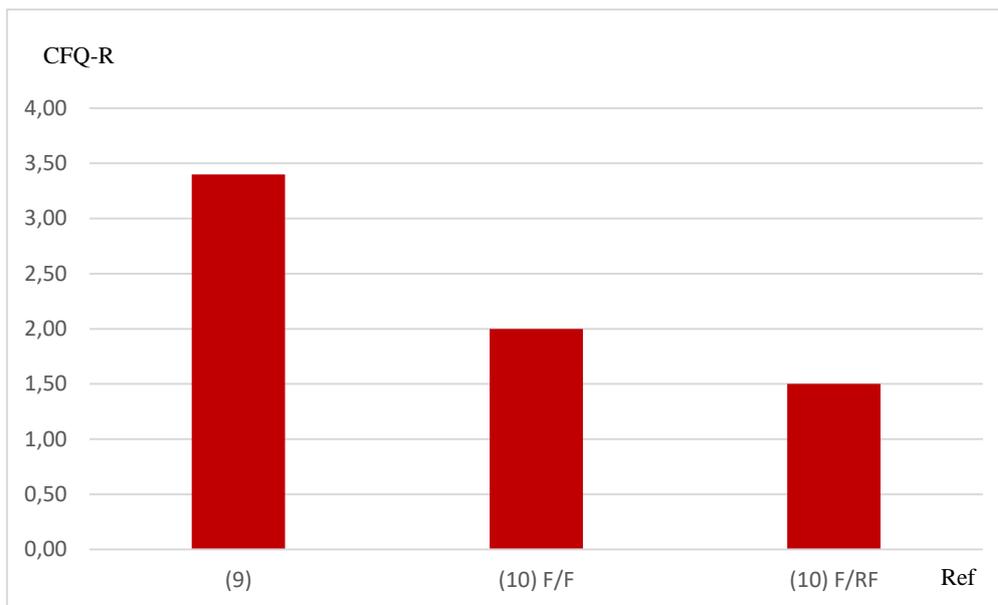


Figura 6. Eficacia en cambio en el tiempo de la puntuación en la escala CFQ-R en el grupo de intervención Tezacaftor/Ivacaftor. Valores representados en media de mínimos cuadrados.

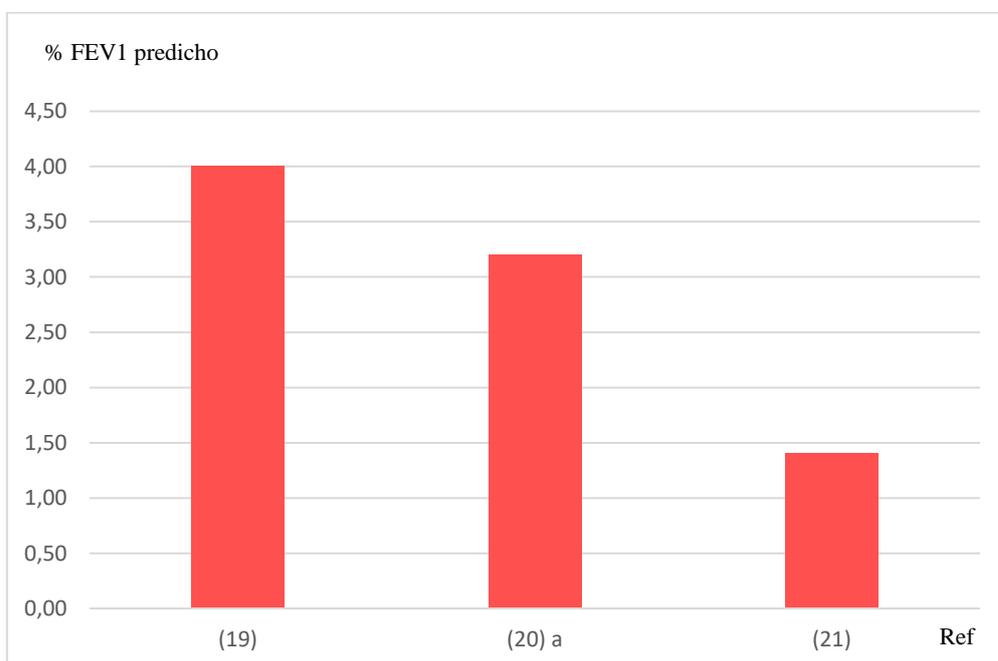


Figura 7. Eficacia en diferencia de porcentaje de FEV1 predicho entre grupo control (placebo) y grupo intervención (Tezacaftor/Ivacaftor). Valores representados en media de mínimos cuadrados

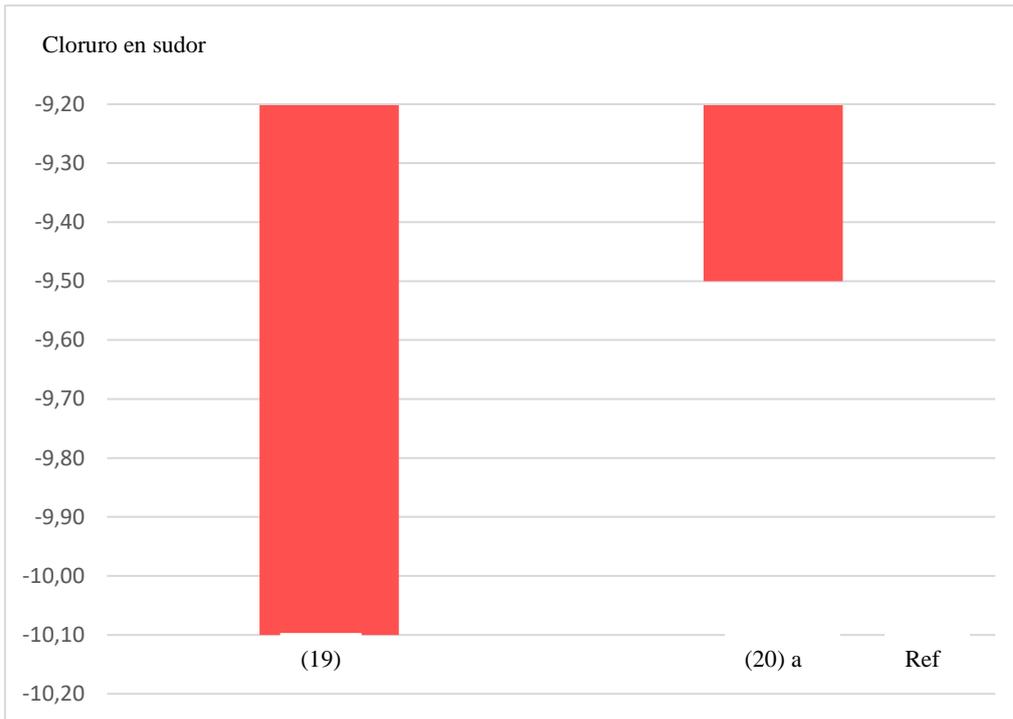


Figura 8. Eficacia en diferencia de concentración de cloruro en sudor entre grupo control (placebo) y grupo intervención (Tezacaftor/Ivacaftor). Valores representados en media de mínimos cuadrados

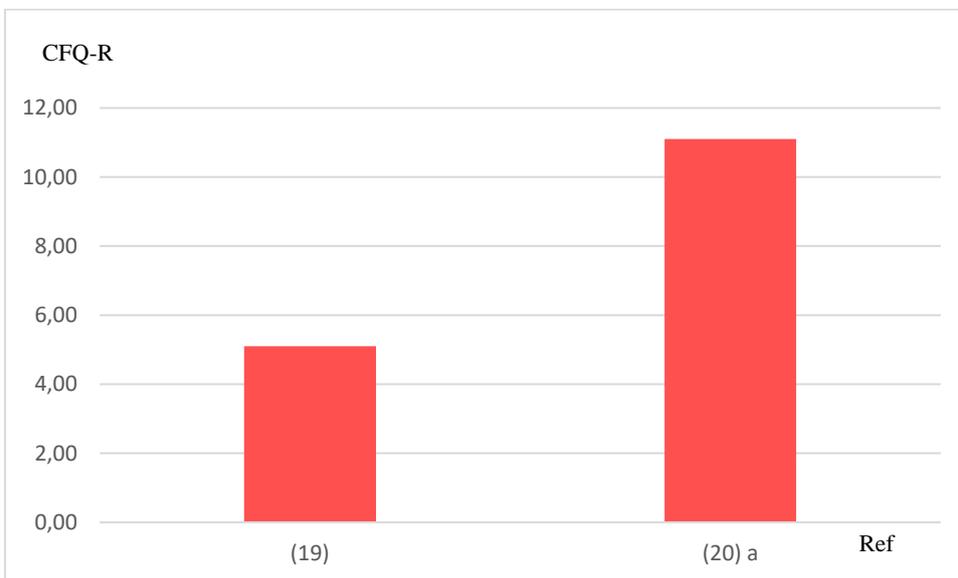


Figura 9. Eficacia en diferencia de puntuación en la escala CFQ-R entre grupo control (placebo) y grupo intervención (Tezacaftor/Ivacaftor). Valores representados en media de mínimos cuadrados.

La eficacia de los artículos estudiados se refleja en las figuras 10, 11 y 12. Se distinguen los grupos de control en tonos azules y los grupos de intervención en tonos rojos.

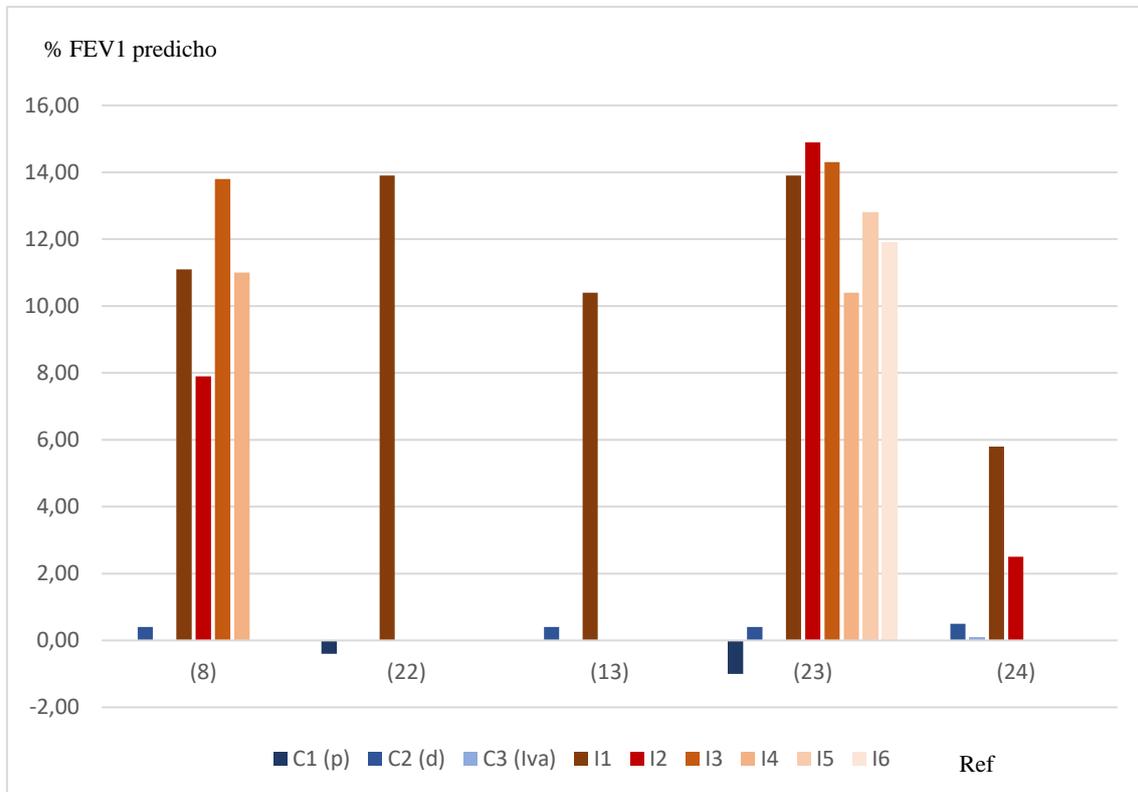


Figura 10. Eficacia en valores de porcentaje de FEV1 predicho en los grupos control e intervención. Valores representados en media de mínimos cuadrados.

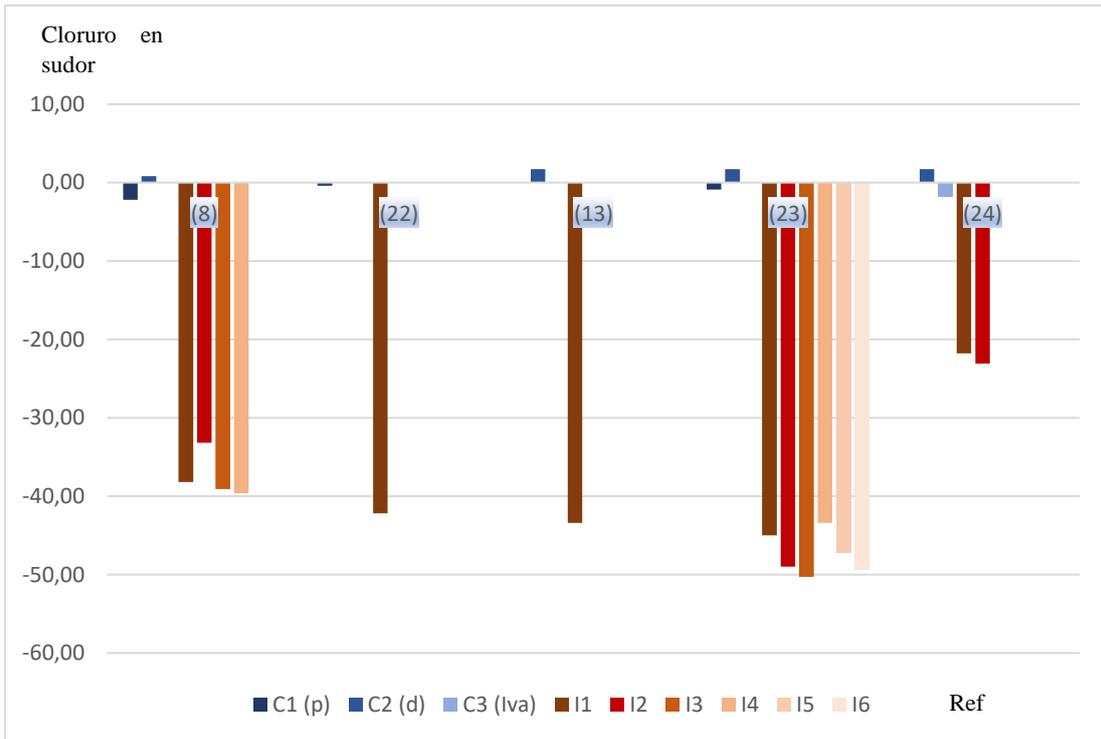


Figura 11. Eficacia en valores de concentración de cloruro en sudor en los grupos control e intervención. Valores representados en media de mínimos cuadrados.

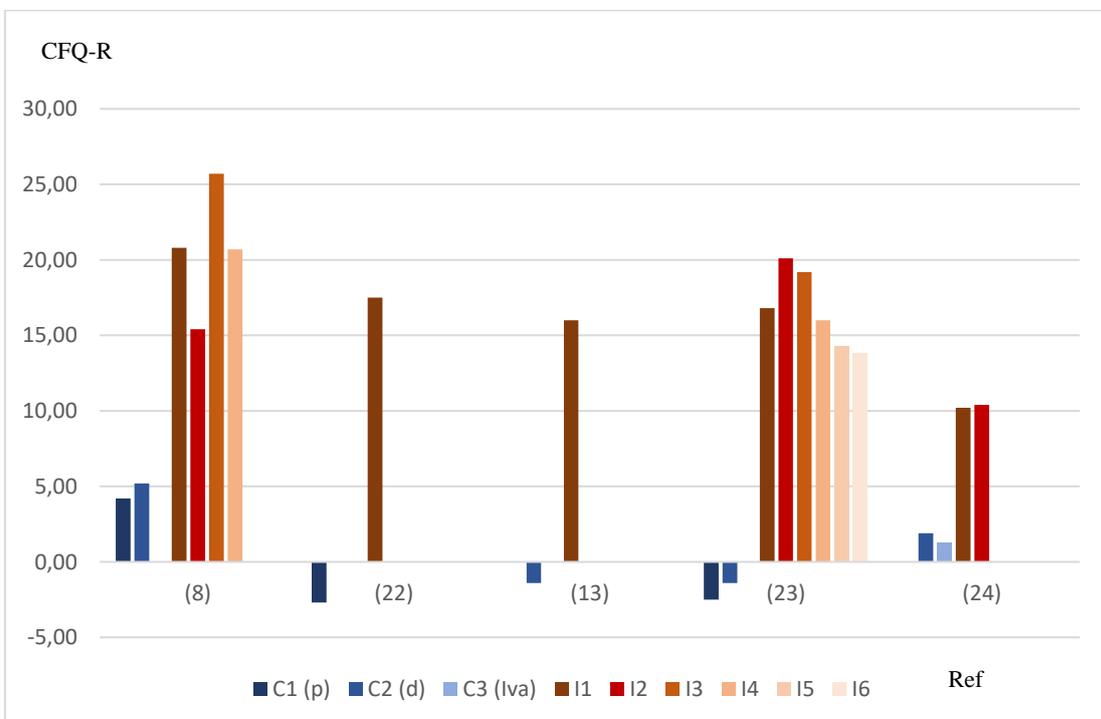


Figura 12. Eficacia en valores de puntuación en el cuestionario CFQ-R en los grupos control e intervención. Valores representados en media de mínimos cuadrados

Efectos adversos

En las figuras 13 y 14 se presentan los EAs más frecuentes en los pacientes en dos gráficas, pertenecientes a la combinación Tezacaftor/Ivacaftor y a la combinación Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor.

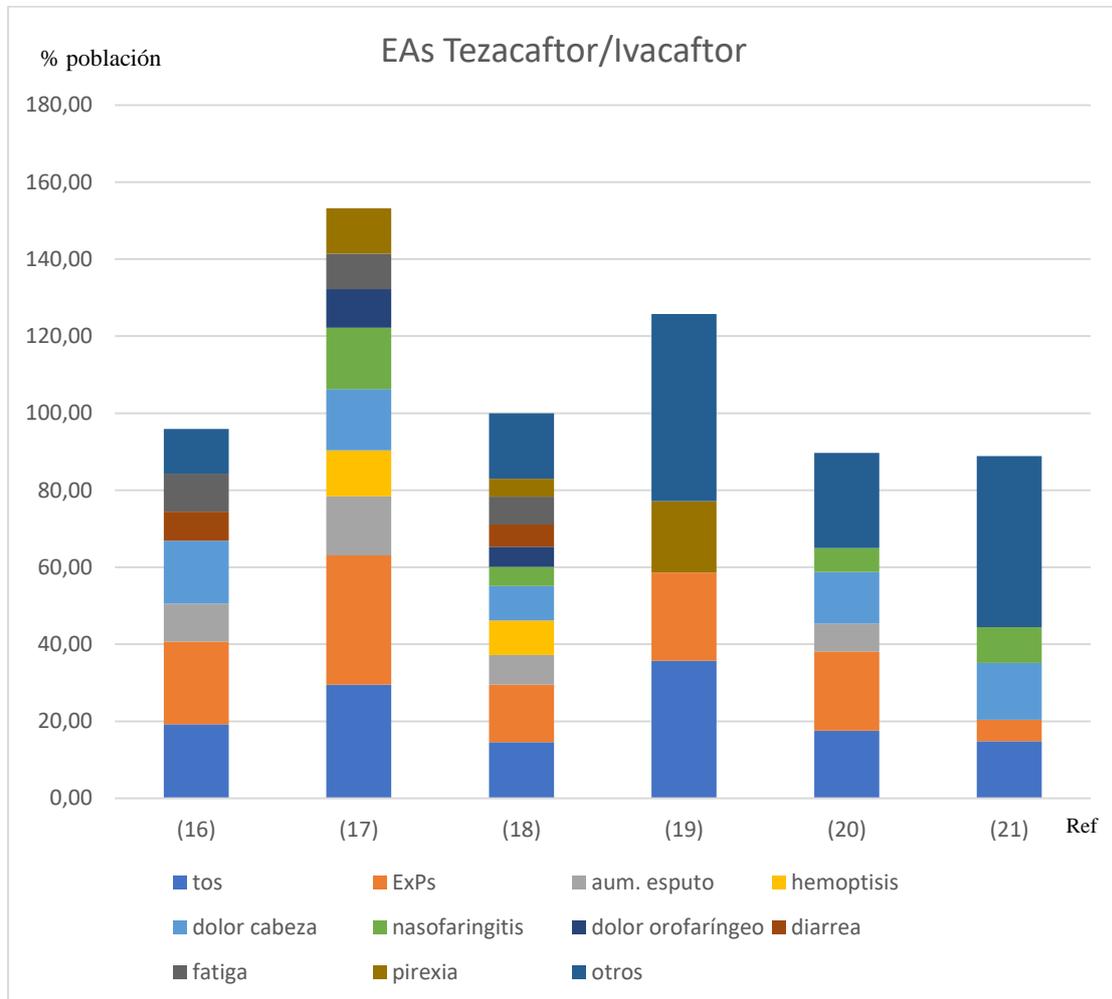


Figura 13. Efectos adversos de la combinación Tezacaftor/Ivacaftor representados como porcentaje de pacientes que padecen cada EA. Se muestran agrupados por referencias.

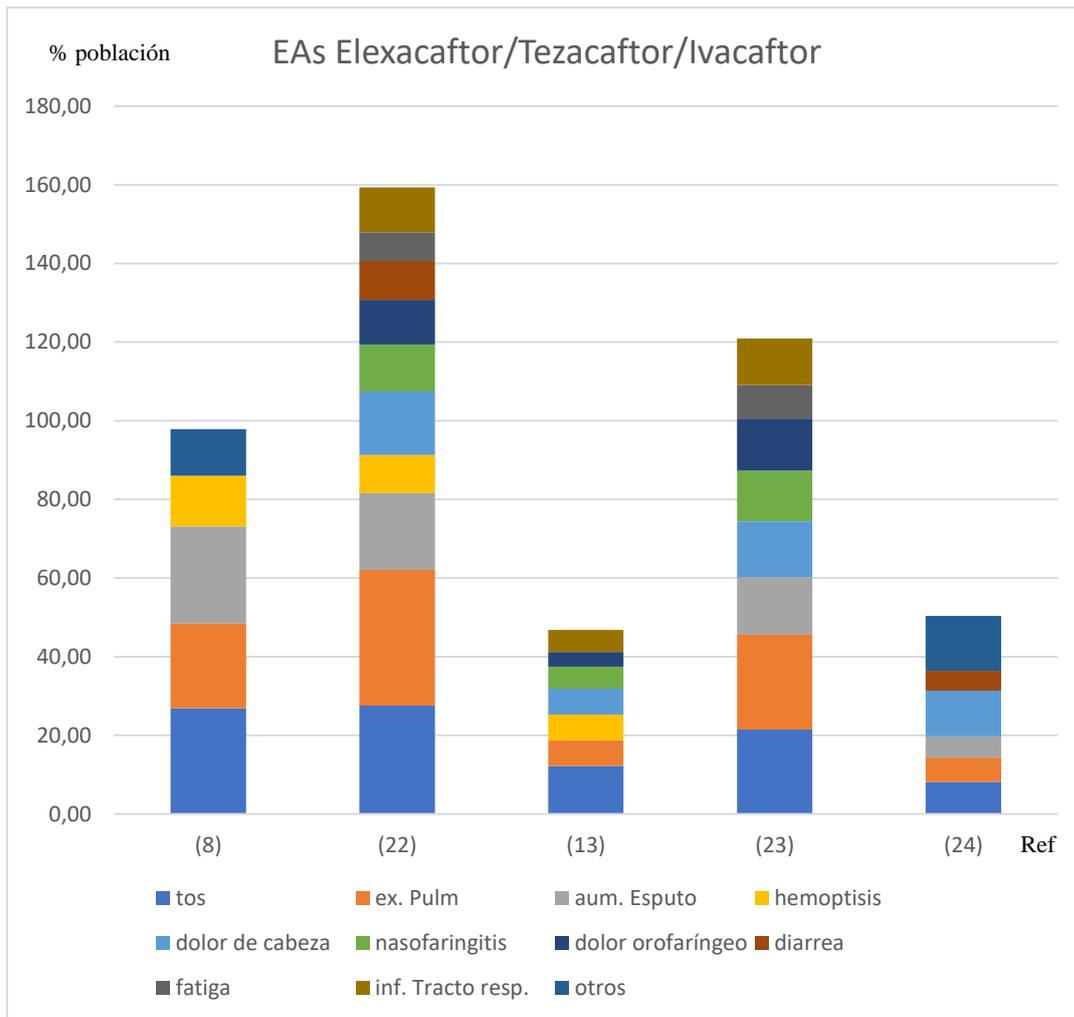


Figura 14. Efectos adversos de la combinación Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor representados como porcentaje de pacientes que padecen cada EA. Se muestran agrupados por referencias.

Cabe destacar que un mismo paciente puede presentar más de un efecto adverso.

Discusión

400 millones de personas en el mundo padecen una enfermedad rara, por ello, la investigación se enfrenta a un gran reto, que es encontrar solución a estas enfermedades, las cuales presentan una morbilidad y mortalidad significativas (3).

La Fibrosis Quística se trata de una enfermedad genética, autosómica recesiva, multisistémica y limitante de la vida. A pesar del progreso en la comprensión de esta enfermedad, el tratamiento efectivo sigue resultando difícil. Hasta recientemente, la terapia de la FQ se centraba en el control de los signos y síntomas a través de la antibioterapia, la fisioterapia respiratoria, la suplementación enzimática y el cuidado nutricional.

El descubrimiento de la CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), una proteína presente en la superficie de las células epiteliales que se encargan de regular el transporte de iones, permitió conocer el defecto básico de la FQ y estudiar terapias dirigidas a la proteína disfuncional en estos pacientes. En los últimos años, se han descubierto terapias prometedoras con el objetivo de restaurar la función de la CFTR. Estos fármacos conocidos como moduladores de CFTR, tienen como objetivo potenciar, corregir, amplificar o estabilizar la función de esta proteína (3).

Cabe destacar que, los artículos recogidos en esta Revisión Sistemática se caracterizan por una gran heterogeneidad en cuanto a dosis, tiempos de estudio y grupos de intervención y control. No obstante, esto no impide destacar las siguientes observaciones.

En TEZ/IVA se observan aumentos del porcentaje de FEV1 predicho de hasta 4.0 puntos, disminución de la concentración de cloruro en sudor de hasta -14,5 puntos y aumentos en los resultados del cuestionario CFQ-R de hasta 11,1 puntos (véase figuras 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Con estos datos, se puede concluir que en el 83% de los artículos (5 de 6), la combinación TEZ/IVA resulta más efectiva que el placebo, en pacientes con FQ con genotipos phe508del homocigóticos y heterocigóticos con una mutación de función residual. Sin embargo, esta combinación, sobre todo, abre un horizonte de posibilidades de mejora en estas terapias moduladoras de la proteína, sentando las bases de estos tratamientos, pero combinando su actividad con otros fármacos (11). Es difícil contrastar estos resultados con otros estudios debido a la falta de estandarización en el diseño.

Si bien, al llevar a cabo esta RS no hemos encontrado artículos que comparen en paralelo TEZ/IVA y LUM/IVA, la terapia LUM/IVA no mejora de forma significativa los síntomas respiratorios, aunque sí reduce las exacerbaciones pulmonares (12).

En cuanto a los efectos adversos, TEZ/IVA resulta mejor tolerado que la combinación anterior, LUM/IVA (11). Tiene un perfil de seguridad satisfactorio. Los EAs más comunes en los pacientes que recibieron este tratamiento fueron la tos y las exacerbaciones pulmonares.

Desde 2018, se permite utilizar TEZ/IVA en pacientes con FQ y los genotipos phe508del homocigóticos y heterocigóticos con una mutación de función residual (7).

En lo referente a la terapia triple, ELX/TEZ/IVA se observan aumentos del porcentaje de FEV1 predicho de hasta 14,9 puntos, disminución de la concentración de cloruro en sudor de hasta -50,3 puntos y aumentos en los resultados del cuestionario CFQ-R de hasta 25,7 puntos, todos ellos sobre el grupo control. Este grupo control en ocasiones se trata del grupo placebo, en ocasiones TEZ/IVA y en otras IVA (véase figuras 10, 11, 12). Con esta triple combinación farmacológica se observa un beneficio adicional que supera a aquel que ocurre con el uso de la terapia doble TEZ/IVA (13).

El perfil de seguridad que presenta ELX/TEZ/IVA es satisfactorio y la combinación de fármacos ha demostrado que tiene una buena tolerabilidad (14). No obstante, también se observan la tos y las exacerbaciones pulmonares como los EAs más frecuentes.

Con ELX/TEZ/IVA es probable que se observen aumentos, no solo en la calidad de vida, sino también, en la esperanza de vida de estos pacientes (15).

Esta triple terapia farmacológica está indicada en pacientes con 6 años de edad o mayores con genotipos phe508del homocigóticos o heterocigóticos con al menos una mutación phe508del. (16) (17)

Es necesario destacar la ventaja del uso de estas terapias moduladoras de proteína frente a terapias anteriores como el uso de antibióticos, no exento de resistencia a los mismos (3).

Si bien en esta RS, nos hemos centrado en la terapia dual y triple, actualmente se encuentran en la etapa de ensayos clínicos nuevos moduladores de la CFTR como son VX-561, ABBV-974, VX-121, etcétera. Igualmente, existen otras estrategias terapéuticas

como aquellas basadas en RNAm del gen que codifica la proteína CFTR y vectores génicos que modifican las alteraciones de este gen (3).

Las opciones terapéuticas para las personas que padecen FQ han cambiado drásticamente en pocos años. Hasta el 90% de estos pacientes son candidatos para terapias moduladoras de la CFTR muy efectivas y se están logrando avances en la búsqueda de tratamiento del 10% restante. A pesar de ello, muchas personas con FQ aún no tienen acceso a estas terapias y casi todos ellos continúan con líneas de tratamiento convencionales (3).

Es probable que las nuevas terapias permitan reducir el uso de tratamientos onerosos, lo que supondría una mejora en la calidad de vida de los enfermos de FQ. Sin embargo, es de vital importancia abordar el problema de acceso a estos ya que, aunque altamente efectivos, resultan costosos. Se necesitan más ensayos clínicos con el fin de dar respuesta al 10% restante de los pacientes con esta enfermedad (3).

Conclusiones

- 1) Tanto la combinación dual, Tezacaftor/Ivacaftor como la combinación triple, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor demostraron ser altamente eficaces como tratamiento para la FQ
- 2) La combinación Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor demuestra una eficacia adicional a la obtenida con Tezacaftor/Ivacaftor.
- 3) El perfil de seguridad en ambas combinaciones farmacológicas resulta satisfactorio.
- 4) Las terapias moduladoras de la proteína CFTR resultan una línea de tratamiento esperanzadora para el tratamiento de la Fibrosis Quística.

Bibliografía

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* [Internet]. 2016 Nov;388(10059):2519–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616005766>
2. Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. Available from: <https://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis>
3. Bergeron C, Cantin AM. New Therapies to Correct the Cystic Fibrosis Basic Defect. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 8;22(12):6193. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/12/6193>
4. Asociación Española de Pediatría [Internet]. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10-FQ.pdf>
5. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2009 Jan;8(1):71–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199308001422>
6. Egan ME. Cystic fibrosis transmembrane conductance receptor modulator therapy in cystic fibrosis, an update. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2020 Jun;32(3):384–8. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/MOP.0000000000000892>
7. Paterson SL, Barry PJ, Horsley R A. Tezacaftor and Ivacaftor for the Treatment of Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2019;
8. Instituto Nacional del Cáncer de EEUU [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/efecto-adverso>
9. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 Sep;18(5):708–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199319308136>
10. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutati. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021 Jan;20(1):68–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199320308110>
11. Sala MA, Jain M. Tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2018 Sep 2;12(9):725–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2018.1507741>
12. Deeks ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs* [Internet]. 2016 Aug 9;76(12):1191–201. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-016-0611-2>

13. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Apr 1;25(3):192–7. Available from: <https://meridian.allenpress.com/jppt/article/25/3/192/433694/ElexacaftorTezacaftorIvacaftor-The-First>
14. 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* [Internet]. 2019 Nov;394(10212):1940–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619325978>
15. Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Development of elexacaftor – tezacaftor – ivacaftor: Highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2021 Jun 3;15(6):723–35. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2021.1855980>
16. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Oct 25;379(17):1612–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1807120>
17. Ficha técnica Kaftrio AEMPS [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201468001/FT_1201468001.html
18. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, et al. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del / F508del-CFTR or F508del / G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018 Jan 15;197(2):214–24. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201704-0717OC>
19. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Nov 23;377(21):2013–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709846>
20. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Nov 23;377(21):2024–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709847>
21. Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, Klingsberg RC, Fischer R, Rowe SM, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021 Mar;20(2):228–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156919932030730X>
22. 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* [Internet]. 2019 Nov 7;381(19):1809–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908639>

23. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Feb 1;203(3):381–5. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202008-3176LE>
24. 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* [Internet]. 2021 Aug 26;385(9):815–25. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100665>
25. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, et al. Erratum to: Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national, US sample. *Qual Life Res* [Internet]. 2012 Sep 13;21(7):1279–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-011-0091-5>

Anexo 1

TEZ/IVA

Título	Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR		Referencia	(18)	FI	Q1	EJ	>3
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico, en fase 2							
Población total	216 pacientes	Población por fármacos						
Intervención	<p>Se confirma el genotipo de los pacientes y se los asigna a los grupos siguiendo un ratio 4:1 para recibir tratamiento activo o placebo durante 28 días, con un seguimiento después de estos 28 días. Los pacientes que hayan abandonado prematuramente el tratamiento también deben completar la visita de seguimiento.</p> <p>A) Fase de dosis escalada: los pacientes reciben aumentos de dosis por cohortes</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEZ (10, 30, 100 o 150 mg cada día) • TEZ (10, 30, 100 o 150 mg cada día/ IVA (150 mg cada 12h) • Placebo <p>B) Fase de régimen alternativo de dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEZ (100 mg al día)/ IVA (50 mg cada 12 h) • TEZ (50 mg cada 12h)/ IVA (150 mg cada 12 h) • Placebo <p>C) Pacientes heterocigóticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEZ (100 mg al día)/ IVA (150 mg cada 12h) 							
Resultados								
Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI)	<p>Homocigóticos en fase de dosis escalonada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: -0,14 ○ Monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 mg: 3,63 (-0,16 a 7,42) ▪ 30 mg: 1,76 (-1,99 a 5,52) ▪ 100 mg: 1,74 (-2,01 a 5,50) ▪ 150 mg: 2,68 (-0,92 a 6,27) ○ TEZ/IVA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 mg: 1,44 (-1,43 a 4,31) ▪ 30 mg: 3,03 (0,19 a 5,88) ▪ 100 mg: 3,89 (0,94 a 6,83) ▪ 150 mg: 3,75 (0,82 a 6,68) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: -0,86 ○ Monoterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 mg: 4,77 (-0,30 a 9,84) ▪ 30 mg: -3,91 (-9,50 a 1,68) ▪ 100 mg: -19,58 (-24,57 a -14,59) ▪ 150 mg: -9,6 (-14,38 a -4,82) ○ TEZ/IVA <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 mg: -4,20 (-8,10 a -0,31) ▪ 30 mg: -5,14 (-9,03 a -1,25) ▪ 100 mg: -5,19 (-9,16 a -1,21) ▪ 150 mg: -1,77 (-5,71 a 2,17) <p>Homocigóticos en fase de régimen de prueba de dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 1,47 ○ TEZ 50 mg/IVA 150 mg: 0,84 (-2,82 a 4,51) ○ TEZ 100 mg/IVA 50 mg: -0,53 (-4,10 a 3,04) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: -1,19 ○ TEZ 50 mg/IVA 150 mg: -6,70 (-12,94 a -0,46) ○ TEZ 100 mg/IVA 50 mg: -4,89 (-11,20 a 1,42) <p>Heterocigóticos (+ IVA 150 mg c/12h)</p>							

	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 1,40 ○ TEZ 100 mg: 3.20 (-4.10 a 10,51) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 10,18 ○ TEZ 100 mg: -17,20 (-31,75 a -2,65)
Efectos adversos más comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones pulmonares inefectivas de fibrosis quística <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ: 4 (12,1) ○ TEZ/IVA: 24 (22,6) ○ Placebo: 9 (27,3) • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ: 10 (30,3) ○ TEZ/IVA: 17 (16,0) ○ Placebo: 6 (18,2) • Dolor de cabeza <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ: 4 (12,1) ○ TEZ/IVA: 16 (15,1) ○ Placebo: 8 (24,1) • Aumento del esputo <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ: 7 (21,2) ○ TEZ/IVA: 7 (6,6) ○ Placebo: 3 (9,1) • Fatiga <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ: 7 (21,2) ○ TEZ/IVA: 7 (6,6) ○ Placebo: 3 (9,1) • Náuseas <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ: 8 (24,2) ○ TEZ/IVA: 11 (10,4) ○ Placebo: 1 (3,0) • Diarrea <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ: 5 (15,2) ○ TEZ/IVA: 6 (5,7) ○ Placebo: 2 (6,1)

Tabla 5. Resultados del artículo (18).

Título	Tezacaftor-Ivacaftor in patients with Cystic Fibrosis homozygous for Phe508del	Referencia	(19)	FI	Q1	EJ	>3
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado por placebo, con grupo paralelo, en fase 3						
Población total	510 pacientes	Población por fármacos	509 pacientes recibieron TEZ/IVA o placebo: <ul style="list-style-type: none"> • TEZ/IVA: n=248 • Placebo: n=256 				
Intervención	Los pacientes fueron asignados a los grupos siguiendo un ratio 1:1, para recibir TEZ (100 mg una vez al día) e IVA (150 mg dos veces al día) o placebo, durante 24 semanas.						
Resultados							

Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95 % CI)	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ Cambio absoluto <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEZ/IVA: 3.4 (2,7 a 4,0) ▪ Placebo: -0.6 (-1,3 a 0,0) ▪ Diferencia: 4.0 (3,1 a 4,8) • Escala CFQ-R respiratory domain <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 5.0 (3,5 a 6,5) ○ Placebo: -0.1 (-1,6 a 1,4) ○ Diferencia: 5.1 (3,2 a 7,0) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: -9.9 (-10,9 a -8,9) ○ Placebo: 0.2 (-0,8 a 1,2) ○ Diferencia: -10.1 (-11,4 a -8,8)
Efectos adversos más comunes:	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones pulmonares inefectivas de fibrosis quística <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 96 (37,2) ○ ELX/TEZ/IVA: 75 (29,9) • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 84 (37, 2) ○ ELX/TEZ/IVA: 66 (26,3) • Dolor de cabeza <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 37 (14,3) ○ ELX/TEZ/IVA: 44 (17,5) • Nasofaringitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 39 (15,1) ○ ELX/TEZ/IVA: 42 (16,7) • Aumento de la producción de esputo <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 42 (16,3) ○ ELX/TEZ/IVA: 36 (14,3) • Pirexia <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 32 (12,4) ○ ELX/TEZ/IVA: 28 (11,2) • Hemoptisis <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 35 (13,6) ○ ELX/TEZ/IVA: 26 (10,4) • Dolor orofaríngeo <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 29 (11,2) ○ ELX/TEZ/IVA: 22 (8,8) • Fatiga <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 31 (12,0) ○ ELX/TEZ/IVA: 16 (6,4)

Tabla 6. Resultados del artículo (19).

Título	Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function heterozygotes with Cystic Fibrosis	Referencia	(20)	FI	Q1	EJ	>3
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, estudio cruzado, controlado por placebo, en fase 3						
Población total	248 pacientes	Población por fármacos	244 pacientes recibieron IVA, TEZ/IVA o placebo: <ul style="list-style-type: none"> • IVA: n=81 • TEZ/IVA: n=83 • Placebo: n=80 				
Intervención	Cada paciente recibe un tipo de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • TEZ/IVA: 100 mg TEZ 1 vez al día y 150 mg IVA cada 12h • IVA: 150 mg cada 12h • Placebo Fases: <ul style="list-style-type: none"> • Periodo de screening de 6 semanas • 2 periodos de intervención de 8 semanas, separados por un periodo de lavado de 8 semanas • Visita de seguimiento de seguridad 						
Resultados							

<p>Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ IVA vs Placebo: 4,7 (3,7 a 5,8) ○ TEZ/IVA vs placebo (a): 6,8 (5,7 a 7,8) ○ TEZ/IVA vs IVA: 2,1 (1,2 a 2,9) • Cuestionario CFQ-R <ul style="list-style-type: none"> ○ IVA vs Placebo 9,7 (7,2 a 12,2) ○ TEZ/IVA vs placebo (a): 11,1 (8,7 a 13,6) ○ TEZ/IVA vs IVA: 1,4 (-1,0 a 3,9) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ IVA vs Placebo: -4,5 (-6,7 a -2,3) ○ TEZ/IVA vs placebo (a): -9,5 (-11,7 a -7,3) ○ TEZ/IVA vs IVA: -5,1 (-7,0 a 3,1)
<p>Efectos adversos más comunes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones pulmonares inefectivas <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 31 (19) ○ IVA: 20 (13) ○ TEZ/IVA: 21 (13) • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 30 (19) ○ IVA: 17 (11) ○ TEZ/IVA: 23 (14) • Fatiga <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 16 (10) ○ IVA: 7 (4) ○ TEZ/IVA: 12 (7) • Hemoptisis <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo 14 (9) ○ IVA: 17 (11) ○ TEZ/IVA: 12 (7) • Dolor de cabeza <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 13 (8) ○ IVA: 11 (7) ○ TEZ/IVA: 19 (12) • Pirexia <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 12 (7) ○ IVA: 2 (1) ○ TEZ/IVA: 8 (5) • Disnea <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 11 (7) ○ IVA: 3 (2) ○ TEZ/IVA: 9 (6) • Aumento de la producción del esputo <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 11 (7) ○ IVA: 12 (8) ○ TEZ/IVA: 14 (9) • Diarrea <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 10 (6) ○ IVA: 5 (3) ○ TEZ/IVA: 13 (8) • Náuseas <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 10 (6) ○ IVA: 3 (2) ○ TEZ/IVA: 9 (6) • Dolor orofaríngeo <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 9 (6) ○ IVA: 7 (4) ○ TEZ/IVA: 9 (6) • Congestión nasal <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 9 (6) ○ IVA: 3 (2) ○ TEZ/IVA: 6 (4) • Nasofaringitis <ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 5 (3) ○ IVA: 6 (4) ○ TEZ/IVA: 13 (8) • Aumento de los niveles en sangre de creatin kinasa

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Placebo: 5 (3) ○ IVA: 8 (5) ○ TEZ/IVA: 6 (4)
--	--

Tabla 7. Resultados del artículo (20).

Título	A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis	Referencia	(9)	FI	Q1	EJ	<2
Método	Estudio abierto, multicéntrico, en fase 3						
Población total	<ul style="list-style-type: none"> • A: 13 participantes • B: 70 participan tes 	Población por fármacos					
Intervención	<p>El estudio consta de 2 partes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de TEZ/IVA durante 14 días. 2 cohortes: <ul style="list-style-type: none"> ○ <25 kg: TEZ 50 mg 1 vez al día e IVA 75 mg cada 12h ○ ≥ 25 kg: TEZ 50 mg 1 vez al día e IVA 150 mg cada 12h • B: seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia en 24 semanas. 2 cohortes: <ul style="list-style-type: none"> ○ <40 kg: TEZ 50 mg 1 vez al día e IVA 75 mg cada 12h ○ ≥40 kg: TEZ 100 mg 1 vez al día e IVA 150 mg cada 12h <p>Finaliza con una visita de seguridad 4 semanas después de la última dosis o con la opción de participar en una extensión del estudio abierto durante 96 semanas.</p>						
Resultados							
Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI) Evolución dentro del grupo de intervención en el tiempo	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ Referencia: 91,1 (12,3) ○ 24 semanas: 0,9 (0,7); -0,6 a 2,3 • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ Referencia: 99,1 (19,2) ○ 24 semanas: -14,5 (1,5); -17,4 a -11,6 • Cuestionario CFQ-R respiratory domain <ul style="list-style-type: none"> ○ Referencia: 81,8 (13,8) ○ 24 semanas: 3,4 (1,0); 1,4 a 5,5 						
Efectos adversos más comunes (en total)	<ul style="list-style-type: none"> • Tos: 25 (35,7) • Exacerbaciones pulmonares inefectivas 16 (22,9) • Pirexia: 13 (18,6) • Dolor abdominal: 10 (14,3) • Congestión nasal: 10 (14,3) • Rinorrea: 7 (10,0) • Vómitos: 7 (10,0) 						

Tabla 8. Resultados del artículo (9). Año: 26 de junio de 2019

Título	Tezacaftor/ivacaftor in peoble with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events	Referencia	(21)	FI	Q1	EJ	>3
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo, con grupo paralelo, multicéntrico, en fase 3b						
Población total	98 participantes	Población por fármacos	97 pacientes recibieron tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • TEZ/IVA: n=50 • Placebo: n=47 				
Intervención	Los pacientes fueron asignados a los grupos siguiendo un ratio 1:1 y fueron tratados con TEZ/IVA o placebo durante 56 días. El estudio contó con un periodo de screening (de los días -28 a -1), un periodo de tratamiento (de los días 1 a 56 ± 5 días) y un periodo de seguimiento de seguridad (28 ± 7 días después de la última dosis del estudio del fármaco).						

Resultados	
Eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ▪ TEZ/IVA: 44, 6 + 2,2= 48,8(16,1%) ▪ Placebo: 48,0 + (-0,6) = 47,4(18,1%)
Efectos adversos más comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 9 (18,0) ○ Placebo: 8 (17,0) • Exacerbaciones pulmonares inefectivas de fibrosis quística <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 7 (14,0) ○ Placebo: 13 (27,7) • Dolor de cabeza <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 6 (12,0) ○ Placebo: 7 (14,9) • Nasofaringitis <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 6 (12,0) ○ Placebo: 0 • Constipado <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 5 (10,0) ○ Placebo: 0 • Disnea <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 5 (10,0) ○ Placebo: 5 (10,6) • Dolor abdominal superior <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 4 (8,0) ○ Placebo: 5 (10,6) • Incremento del esputo <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 2 (4,0) ○ Placebo: 5 (10,6)

Tabla 9. Resultados del artículo (21).

Título	A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation		Referencia	(10)	FI	Q1	EJ	>3
Método	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo, en fase 3							
Población total	69 participantes	Población por fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • TEZ/IVA: n=54 • IVA: n=3 • Placebo: n=10 (realmente se asignó TEZ/IVA a 55 pacientes y placebo a 11 pacientes)					
Intervención	Periodo de lavado durante los 28 días previos al inicio del tratamiento para aquellos pacientes que hayan recibido otros moduladores de CFTR. Estratificación de los participantes por su genotipo (F/F o F/MF) y asignación aleatoria a los grupos de tratamiento o placebo siguiendo un ratio 4:1. <ul style="list-style-type: none"> • Genotipo F/F <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA <ul style="list-style-type: none"> ▪ <40 kg: TEZ 50 mg/IVA 57 mg De, IVA 75 mg Ce 							

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 40 kg: TEZ 100 mg/IVA 150 mg De, IVA 150 mg Ce ○ Placebo • Genotipo F/MF <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA <ul style="list-style-type: none"> ▪ <40 kg: TEZ 50 mg/IVA 57 mg De, IVA 75 mg Ce ▪ ≥ 40 kg: TEZ 100 mg/IVA 150 mg De, IVA 150 mg Ce ○ IVA <ul style="list-style-type: none"> ▪ <40 kg: TEZ/IVA placebo De, IVA 75 mg cada 12h ▪ ≥ 40 kg: TEZ/IVA placebo De, IVA 150 mg cada 12h <p>Visita de seguimiento de seguridad del fármaco a los 28 días de la última toma del fármaco o participación en una extensión abierta del estudio durante 96 semanas.</p>
Resultados	
Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ Basal <ul style="list-style-type: none"> ▪ F/F: 85,1 (12,9) ▪ F/RF: 91,2 (12,4) ○ Cambio dentro del grupo <ul style="list-style-type: none"> ▪ F/F: 3,2 (8,9) ▪ F/RF: 2,9 (7,1) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ Basal <ul style="list-style-type: none"> ▪ F/F: 107,1 (6,5) ▪ F/RF: 73,5 (25,2) ○ Diferencia entre grupos <ul style="list-style-type: none"> ▪ F/F: -12,9 (9,3) ▪ F/RF: -10,9 (14,0) • Cuestionario CFQ-R (niños) <ul style="list-style-type: none"> ○ Basal <ul style="list-style-type: none"> ▪ F/F: 85,3 (9,7) ▪ F/RF: 81,9 (16,2) ○ Diferencia entre grupos <ul style="list-style-type: none"> ▪ F/F: 2,0 (12,0) ▪ F/RF: 1,5 (24,9) • Cuestionario CFQ-R (adultos) <ul style="list-style-type: none"> ○ Basal <ul style="list-style-type: none"> ▪ F/F: 87,1 (13,0) ▪ F/RF: 86,6 (19,3) ○ Diferencia entre grupos <ul style="list-style-type: none"> ▪ F/F: -0,5 (14,6) ▪ F/RF: 0,0 (29,6)
Efectos adversos más frecuentes (en TEZ/IVA)	<ul style="list-style-type: none"> • Tos: 8 (14,8) • Dolor de cabeza: 8 (14,8) • Tos productiva: 7 (13,0) • Nasofaringitis: 5 (9,3) • Gastroenteritis 4 (7,4) • Vómitos: 4 (7,4) • Rinorrea: 3 (5,6) • Exacerbaciones pulmonares inefectivas: 3 (5,6) • Dolor abdominal: 3 (5,6) • Congestión nasal: 3 (5,6) <p>Placebo; ND (no determinado)</p>

Tabla 10. Resultados del artículo (10).

ELX/TEZ/IVA

Título	VX-445– Tezacaftor– Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles	Referencia	(16)	FI	Q1	EJ	>3
--------	--	------------	------	----	----	----	----

Método	Ensayo en fase 2, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, con rangos de dosis		
Población total	123 participantes	Población por fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • VX-445/TEZ/IVA: n=74 • Control: <ul style="list-style-type: none"> ○ Triple placebo: n=12 ○ Placebo/TEZ/IVA: n=7
Intervención	Selección de pacientes con genotipos Phe508del-MF a los que se les asignó aleatoriamente 4 semanas de tratamiento activo (con dosis de VX-445 de 50,100 o 200 mg VO 1 vez al día, en combinación con TEZ (100 mg al día) e IVA (150 mg cada 12 horas) o triple placebo. Pacientes con genotipo Phe508del-Phe508del recibieron TEZ (100 mg al día)-IVA (150 mg cada 12 horas) durante 4 semanas y VX-445 (200 mg al día) o placebo		
Resultados			
Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ Phe508del-MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 50 mg + TEZ/IVA: 11,1±2,1 (7,0 a 15,3) ▪ VX-445 100 mg + TEZ/IVA: 7,9±1,4 (5,1 a 10,6) ▪ VX-445 200 mg: + TEZ/IVA 13,8±1,4 (10,9 a 16,6) ▪ Triple placebo: 0,0±2,0 (-3,9 a 4,0) ○ Phe508del-Phe508del <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 200 mg + TEZ/IVA: 11,0±1,5 (7,9 a 14,0) ▪ Placebo + TEZ/IVA: 0,4±2,8 (-5,4 a 6,2) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ Phe508del-MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 50 mg + TEZ/IVA: -38,2±4,2 (-46,7 a -29,8) ▪ VX-445 100 mg + TEZ/IVA: -33,2±2,8 (-38,9 a -27,4) ▪ VX-445 200 mg + TEZ/IVA: -39,1±2,9 (-44,9 a -33,3) ▪ Triple placebo: -2,2±3,9 (-9,9 a 5,6) ○ Phe508del-Phe508del <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 200 mg + TEZ/IVA: -39,6±2,8 (-45,3 a -33,8) ▪ Placebo + TEZ/IVA: 0,8±4,9 (-9,3 a 11,0) • Escala CFQ-R respiratory domain <ul style="list-style-type: none"> ○ Phe508del-MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 50 mg + TEZ/IVA: 20,8±5,4 (10,1 a 31,6) ▪ VX-445 100 mg + TEZ/IVA: 15,4±3,7 (8,1 a 22,8) ▪ VX-445 200 mg + TEZ/IVA: 25,7±3,7 (18,3 a 33,1) ▪ Triple placebo: 4,2±4,9 (-5,6 a 14,0) ○ Phe508del-Phe508del <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 200 mg + TEZ/IVA: 20,7±4,0 (12,5 a 29,0) ▪ Placebo + TEZ/IVA: 5,2±7,1 (-9,5 a 19,9) 		
Efectos adversos más comunes:	<ul style="list-style-type: none"> • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 50 mg: 4 (40) ▪ VX-445 100 mg: 5 (23) ▪ VX-445 200 mg: 7 (33) ▪ Triple placebo: 1 (8) ○ F/F <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 200 mg: 1 (14) ▪ Placebo + TEZ/IVA: 7 (33) ○ Cualquier VX-445: 23 (31) • Aumento del esputo <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 50 mg: 3 (30) ▪ VX-445 100 mg: 4 (18) ▪ VX-445 200 mg: 5 (24) ▪ Triple placebo: 3 (25) ○ F/F <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 200 mg: 8 (38) ▪ Placebo + TEZ/IVA: 0 ○ Cualquier VX-445: 20 (27) • Exacerbaciones pulmonares inefectivas de fibrosis quística <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 50 mg: 3 (30) ▪ VX-445 100 mg: 5 (23) ▪ VX-445 200 mg: 2 (10) ▪ Triple placebo: 4 (33) 		

	<ul style="list-style-type: none"> ○ F/F <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 200 mg: 5 (24) ▪ Placebo + TEZ/IVA: 1 (14) ○ Cualquier VX-445: 15 (20) • Hemoptisis <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 50 mg: 0 ▪ VX-445 100 mg: 5 (23) ▪ VX-445 200 mg: 2 (10) ▪ Triple placebo: 2 (17) ○ F/F <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 200 mg: 3 (14) ▪ Placebo + TEZ/IVA: 0 ○ Cualquier VX-445: 10 (14) • Pirexia <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 50 mg: 0 ▪ VX-445 100 mg: 5 (23) ▪ VX-445 200 mg: 1 (5) ▪ Triple placebo: 1 (8) ○ F/F <ul style="list-style-type: none"> ▪ VX-445 200 mg: 3 (14) ▪ Placebo + TEZ/IVA: 1 (14) ○ Cualquier VX-445: 9 (12)
--	---

Tabla 11. Resultados del artículo (16).

Título	Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del Allele	Referencia	(22)	FI	Q1	EJ	>3
Método	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, en fase 3						
Población total	403 pacientes	Población por fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: N= 203 • ELX/TEZ/IVA: N=200 				
Intervención	1:1 ELX 200 mg/24h, TEZ 100 mg/24h e IVA 150 mg/12h, y placebo						
Resultados							
Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA <ul style="list-style-type: none"> ▪ A las 4 semanas: 13, 6 (12,4 a 14,8) ▪ A las 24 semanas: 13,9 (12,8 a 15,0) ○ Placebo <ul style="list-style-type: none"> ▪ A las 4 semanas: -0,2 (-1,3 a 1,0) ▪ A las 24 semanas: -0,4 (-1,5 a 0,7) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA <ul style="list-style-type: none"> ▪ A las 4 semanas: -41,2 (-43,1 a -39,2) ▪ A las 24 semanas: -42,2 (-44,0 a -40,4) ○ Placebo <ul style="list-style-type: none"> ▪ A las 4 semanas: 0,1 (-1,9 a 2,0) ▪ A las 24 semanas: -0,4 (-2,2 a 1,4) • CFQ-R <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA <ul style="list-style-type: none"> ▪ A las 4 semanas: 18,1 (15,9 a 20,4) ▪ A las 24 semanas: 17,5 (15,6 a 19,5) ○ Placebo <ul style="list-style-type: none"> ▪ A las 4 semanas: -1,9 (-4,2 a 0,3) ▪ A las 24 semanas: -2,7 (-4,6 a -0,8) 						
Efectos adversos más comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones pulmonares inefectivas de fibrosis quística <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 44 (21,8) ○ Placebo: 95 (47,3) • Incremento del esputo 						

	<ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 40 (19,8) ○ Placebo: 39 (19,4) • Dolor de cabeza <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 35 (17,3) ○ Placebo: 30 (14,9) • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 34 (16,8) ○ Placebo: 77 (38,3) • Diarrea <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 26 (12,9) ○ Placebo: 14 (7,0) • Infección del tracto respiratorio superior <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 24 (11,9) ○ Placebo: 22 (10,9) • Nasofaringitis <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 22 (10,9) ○ Placebo: 26 (12,9) • Dolor orofaríngeo <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 20 (9,9) ○ Placebo: 26 (12,9) • Hemoptisis <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 11 (5,4) ○ Placebo: 28 (13,9) • Fatiga <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 9 (4,5) ○ Placebo: 20 (10,0)
--	---

Tabla 12. Resultados del artículo (22).

Título	Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial		Referencia	(14)	FI	Q1	EJ	>3
Método	Ensayo aleatorizado, activamente controlado, doble ciego, multicéntrico en fase 3							
Población total	113 participantes	Población por fármacos	107 pacientes se repartieron en los siguientes grupos: <ul style="list-style-type: none"> • ELX/TEZ/IVA: n=55 • TEZ/IVA: n=52 					
Intervención	Los participantes fueron asignados aleatoriamente a los grupos (1:1). En el primer grupo recibieron durante 4 semanas ELX 200 mg cada 24h, TEZ 100 mg cada 24h, IVA 150 mg cada 12 h. En el segundo grupo recibieron TEZ 100 mg cada 24 h e IVA 150 mg cada 12h.							
Resultados								
Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 0,4 (-1,4 a 2,3) ○ ELX/TEZ/IVA: 10,4 (8,6 a 12,2) ○ Diferencia (95% CI): 10,0(7,4 a 12,6) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 1,7 (-1,9 a 5,3) ○ ELX/TEZ/IVA: -43,4(-46,9 a -40,0) ○ Diferencia (95% CI): -45,1 (-50,1 a -40,1) • Escala CFQ-R respiratory domain <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: -1,4 (-5,4, 2,6) ○ ELX/TEZ/IVA: 16,0 (12,1 a 19,9) ○ Diferencia: 17,4 (11,8 a 23,0) 							

Efectos adversos más comunes:	<ul style="list-style-type: none"> • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 4 (8) ○ ELX/TEZ/IVA: 8 (15) • Nasofaringitis <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 2 (4) ○ ELX/TEZ/IVA: 4 (7) • Dolor orofaríngeo <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 0 ○ ELX/TEZ/IVA: 4 (7) • Infección del tracto respiratorio superior <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 2 (4) ○ ELX/TEZ/IVA: 4 (7) • Dolor de cabeza <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 4 (8) ○ ELX/TEZ/IVA: 3 (5) • Hemoptisis <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 5 (10) ○ ELX/TEZ/IVA: 2 (4) • Exacerbaciones pulmonares <ul style="list-style-type: none"> ○ TEZ/IVA: 6 (12) ○ ELX/TEZ/IVA: 1 (2)
-------------------------------	---

Tabla 13. Resultados del artículo (14).

Título	Safety and efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 weeks or longer in people with Cystic Fibrosis and one or more F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial	Referencia	(23)	FI	Q1	EJ	<2
Método	Ensayo abierto en fase 3						
Población total	506 participantes	Población por fármacos	Estudio fundamental: N = 202 OLE (Open-Label Phase 3 Clinical Trial): N=506				
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Mañana: ELX 200 mg/TEZ 100 mg/IVA 150 ml • Tarde: IVA 150 mg 						
Resultados							
Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudio fundamental: <ul style="list-style-type: none"> • ELX/TEZ/IVA: 13,9 (12,7 a 15,2) • Placebo: -1,0 (-2,2 a 0,3) ▪ OLE: <ul style="list-style-type: none"> • Desde ELX/TEZ/IVA: 14,3 (12,9 a 15,7) • Desde placebo: 14,9 (13,5 a 16,3) ○ F/F <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudio fundamental: <ul style="list-style-type: none"> • ELX/TEZ/IVA: 10,4 (8,6 a 12,2) • TEZ/IVA: 0,4 (-1,4 a 2,3) ▪ OLE: <ul style="list-style-type: none"> • Desde ELX/TEZ/IVA: 11,9 (9,3 a 14,5) • Desde TEZ/IVA: 12,8 (10,1 a 15,4) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudio fundamental: <ul style="list-style-type: none"> • ELX/TEZ/IVA: -45,0 (-47,4 a -42,5) • Placebo: -0,9 (-3,3 a 1,5) ▪ OLE: <ul style="list-style-type: none"> • Desde ELX/TEZ/IVA: -49,0 (-51,6 a -46,4) 						

	<ul style="list-style-type: none"> • Desde placebo: -50,3 (-52,9 a -47,8) ○ F/F <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudio fundamental: <ul style="list-style-type: none"> • TEZ/IVA: 1,7 (-1,9 a 5,3) • ELX/TEZ/IVA: -43,4 (-46,9 a -40,0) ▪ OLE: <ul style="list-style-type: none"> • Desde ELX/TEZ/IVA: -47,2 (-52,0 a -42,5) • Desde TEZ/IVA: -49,4 (-54,3 a -44,5) • Cuestionario CFQ-R <ul style="list-style-type: none"> ○ F/MF <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudio fundamental: <ul style="list-style-type: none"> • ELX/TEZ/IVA: 16,8 (14,4 a 19,3) • Placebo: -2,5 (-4,9 a 0,0) ▪ OLE: <ul style="list-style-type: none"> • Desde ELX/TEZ/IVA: 20,1 (17,6 a 22,6) • Desde placebo: 19,2 (16,7 a 21,7) ○ F/F <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudio fundamental: <ul style="list-style-type: none"> • ELX/TEZ/IVA: 16,0 (12,1 a 19,9) • TEZ/IVA: -1,4 (-5,4 a 2,6) ▪ OLE: <ul style="list-style-type: none"> • Desde ELX/TEZ/IVA: 14,3 (9,5 a 19,2) • Desde TEZ/IVA: 13,8 (8,9 a 18,8)
Efectos adversos más comunes:	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones pulmonares inefectivas de fibrosis quística <ul style="list-style-type: none"> ○ OLE: 127 (25,1) ○ Estudio fundamental: 44 (21,8) • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ OLE: 118 (23,3) ○ Estudio fundamental: 34 (16,8) • Dolor orofaríngeo <ul style="list-style-type: none"> ○ OLE: 74 (14,6) ○ Estudio fundamental: 20 (9,9) • Nasofaringitis <ul style="list-style-type: none"> ○ OLE: 69 (13,6) ○ Estudio fundamental: 22 (10,9) • Dolor de cabeza <ul style="list-style-type: none"> ○ OLE: 66 (13,0) ○ Estudio fundamental: 35 (17,3) • Incremento del esputo <ul style="list-style-type: none"> ○ OLE: 63 (12,5) ○ Estudio fundamental: 40 (19,8) • Infección del tracto respiratorio superior <ul style="list-style-type: none"> ○ OLE: 60 (11,9) ○ Estudio fundamental: 24 (4,5) • Fatiga <ul style="list-style-type: none"> ○ OLE: 51 (10,1) ○ Estudio fundamental: 9 (4,5)

Tabla 14. Resultados del artículo (23).

Título	Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes	Referencia	(24)	FI	Q1	EJ	>3
Método	Ensayo clínico aleatorizado, activamente controlado, doble ciego, en fase 3.						
Población total	258 pacientes	Población por fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • ELX/TEZ/IVA: n=132 • Grupo control activo (IVA o TEZ/IVA): n=126 				

Intervención	<p>En el periodo de preinclusión se administra IVA 15° mg cada 12 horas o TEZ 100 mg una vez al día, combinado con IVA.</p> <p>Después del periodo de preinclusión, los pacientes participan en un periodo de 8 semanas, asignándoles el tratamiento (ratio 1:1) para recibir ELX/TEZ/IVA (ELX 200 mg) o el recibido durante el periodo de preinclusión (IVA o TEZ/IVA)</p>
Resultados	
Eficacia (media de mínimos cuadrados) (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de FEV1 predicho <ul style="list-style-type: none"> ○ Genotipo gating: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA: 5,8 (4,2 a 7,4) ▪ Control activo (IVA): 0,1 (-1,6 a 1,7) ▪ Diferencia entre los grupos: 5,8 (3,5 a 8,0) ○ Genotipo de función residual <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA: 2,5 (1,4 a 3,5) ▪ Control activo (TEZ/IVA): 0,5 (-0,5 a 1,5) ▪ Diferencia entre los grupos: 2,0 (0,5 a 3,4) • Cloruro en sudor <ul style="list-style-type: none"> ○ Genotipo gating <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA: -21,8 (-25,7 a -17,8) ▪ Control activo (IVA): -1,8 (-5,7 a 2,2) ▪ Diferencia entre los grupos: -20,0 (-25,4 a -14,6) ○ Genotipo de función residual <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA: -23,1 (-25,6 a -20,6) ▪ Control activo (TEZ/IVA): 1,7 (-0,9 a 4,3) ▪ Diferencia entre los grupos: -24,8 (-28,4 a -21,2) • Escala CFQ-R respiratory domain <ul style="list-style-type: none"> ○ Genotipo gating <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA: 10,2 (6,6 a 13,8) ▪ Control activo (IVA): 1,3 (-2,5 a 5,2) ▪ Diferencia entre los grupos: 8,9 (3,8 a 14,0) ○ Genotipo de función residual <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELX/TEZ/IVA: 10,4 (7,2 a 13,7) ▪ Control activo (TEZ/IVA): 1,9 (-1,4 a 5,1) ▪ Diferencia entre los grupos: 8,5 (4,0 a 13,1)
Efectos adversos más comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor de cabeza <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 11 (8,3) ○ Control activo: 19 (15,1) • Aumento de la alanino aminotransferasa <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 8 (6,1) ○ Control activo: 0 • Aumento de la aspartato aminotransferasa <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 8 (6,1) ○ Control activo: 0 • Dolor abdominal <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 7 (5,3) ○ Control activo: 2 (1,6) • Aumento del esputo <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 6 (4,5) ○ Control activo: 8 (6,3) • Diarrea <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 5 (3,8) ○ Control activo: 8 (6,3) • Tos <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 3 (2,3) ○ Control activo: 18 (14,3) • Exacerbaciones pulmonares inefectivas de fibrosis quística <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 3 (2,3) ○ Control activo: 13 (10,3) • Náuseas <ul style="list-style-type: none"> ○ ELX/TEZ/IVA: 2 (1,5) ○ Control activo: 9 (7,1)

Tabla 15. Resultados del artículo (24).

Anexo 2

Domains/scales	Teen/adult		Child		Parent	
	# Items	Example item	# Items	Example item	# Items	Example item
Physical Functioning	8	20. I have to limit vigorous activities, such as running or playing sports	6	4. You were able to run as quickly and as long as others	9	14. My child has trouble recovering after physical effort
Emotional Functioning	5	7. You felt worried	8	10. You felt worried	5	7. Seemed worried
Social Functioning/ School Functioning	6	23. I get together with my friends a lot	7	20. You felt left out	3	28. My child is able to keep up with his/her school work or summer activities
Body Image	3	25. I think I look different from others my age	3	27. You thought you were too thin	3	19. My child feels small compared to other kids the same age
Eating Problems	3	21. I have to force myself to eat	3	15. You had trouble eating	2	17. Mealtimes are a struggle
Treatment Burden	3	15. To what extent do your treatments make your daily life more difficult?	3	16. You had to stop fun activities to do your treatments	3	18. My child's treatments get in the way of his/her activities
Respiratory Symptoms	6	41. Have you been coughing during the day?	4	33. You coughed during the day	6	36. My child coughed during the day
Digestive Symptoms	3	49. Have you had abdominal pain?	1	35. Your stomach hurt	3	41. My child had abdominal pain
Vitality	4	10. You felt energetic			5	12. Seemed energetic
Health Perceptions	3	32. I feel healthy			3	22. My child feels healthy
Weight	1	39. Have you had trouble gaining weight?			1	33. My child has trouble gaining weight
Role Functioning	4	35. How often does CF get in the way of meeting your school, work, or personal goals?				

Figura 15. Cuestionario CFQ-R (25)