

Ivacaftor / lumacaftor

Ivacaftor / tezacaftor

en fibrosis quística

▼Orkambi®
(vertex pharmaceuticals)

▼Symkevi®
(vertex pharmaceuticals)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Fernández Moriano C. Ivacaftor / lumacaftor (Orkambi®) e ivacaftor / tezacaftor (Symkevi®) en fibrosis quística. Panorama Actual Med. 2020; 44(430): 50-63

Se trata de dos medicamentos de administración diaria por vía oral que incluyen asociaciones del ya comercializado ivacaftor, un potenciador que aumenta la actividad del canal de cloruro de la proteína CFTR, con los nuevos principios activos lumacaftor o tezacaftor, correctores selectivos que incrementan la cantidad de proteína funcional que alcanza la superficie de la célula epitelial, corrigiendo su plegamiento defectuoso y degradación prematura motivada por ciertas mutaciones del gen *CFTR* en fibrosis quística. En base a ese efecto sinérgico (traducido en un aumento del transporte de iones cloruro, reversión parcial de la excesiva absorción de agua y consiguiente normalización de las secreciones), la asociación de ivacaftor y lumacaftor ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con FQ de ≥ 6 años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*. Por su parte, la combinación de ivacaftor y tezacaftor ha sido autorizada como medicamento huérfano para el tratamiento –junto a dosis adicionales de ivacaftor solo– de pacientes con FQ de ≥ 12 años de edad homocigotos *F508del* o bien que sean heterocigotos para tal mutación pero tengan otra mutación de función residual de *CFTR*, como: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* o *3849+10kbC→T*.

Su eficacia clínica ha sido adecuadamente contrastada mediante ensayos pivotaes controlados por placebo en pacientes con una función pulmonar no muy deteriorada y adicionados al tratamiento sintomático estándar (fisioterapia respiratoria, dornasa alfa, suero salino hipertónico, antibióticos inhalados, etc.). En pacientes homocigotos para *F508del*, ivacaftor/lumacaftor indujo una mejoría de la función pulmonar con aumentos estadísticamente significativos de $ppFEV_1$ de 2,4-2,7 puntos porcentuales en adolescentes y adultos a la semana 24, y una reducción de -1,09 puntos en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 en niños de 6-11 años. Por su parte, ivacaftor/tezacaftor dio lugar a aumentos de 4 y 6,8 puntos porcentuales de $ppFEV_1$ en pacientes de ≥ 12 años homocigotos y heterocigotos *F508del* (con una segunda mu-

tación de función residual), respectivamente. Los resultados fueron consistentes con independencia de edad, sexo o gravedad de la FQ, si bien la magnitud de la mejoría observada es modesta (efecto más limitado de lo previsto) y similar al conseguido con tratamientos no específicos; la ausencia de significación estadística en muchas de las variables secundarias respalda esta idea.

Con respecto a la seguridad, las dos asociaciones parecen bien toleradas (quizá ivacaftor/tezacaftor en mayor medida), con una incidencia general de eventos adversos similar a placebo y una baja tasa de abandonos del tratamiento. Su perfil toxicológico se caracteriza por eventos adversos de gravedad leve-moderada que afectan fundamentalmente a los aparatos respiratorio y gastrointestinal, en línea con lo descrito para ivacaftor en monoterapia. Destacan, desde el punto de vista cualitativo, las reacciones adversas hepatobiliares (por ejemplo, aumento de las aminotransferasas) y los problemas respiratorios.

En definitiva, los dos nuevos fármacos aportan cierta innovación mecanística frente a ivacaftor –a pesar de actuar sobre la misma vía farmacológica– y son los primeros tratamientos específicos para pacientes con la mutación *F508del*, que abarcarían en torno al 50% de pacientes de FQ. Sin embargo, representan opciones no curativas de eficacia modesta que no modifican en gran medida la terapéutica de la FQ. Además, la limitación sobre los datos a largo plazo plantea incertidumbres relativas a su balance beneficio-riesgo en el tratamiento crónico de la FQ. Los datos podrían sugerir un mayor beneficio clínico con ivacaftor/tezacaftor.

Aspectos fisiopatológicos

La **fibrosis quística (FQ)** o **mucoviscidosis** es una enfermedad **crónica, progresivamente degenerativa y hereditaria** que afecta principalmente a las zonas del cuerpo que producen secreciones mucosas y, en particular, a los **pulmones y al aparato digestivo**, dando lugar a un incremento de la viscosidad de dichas secreciones como consecuencia de la disminución de su contenido de agua, sodio y potasio. La consecuencia primaria de ello es la obstrucción de los canales que transportan dichas secreciones, permitiendo que el correspondiente estancamiento facilite el desarrollo de infecciones e inflamaciones que destruyen las zonas implicadas, especialmente pulmón, hígado, páncreas y sistema reproductor. Es una patología asociada a una mortalidad prematura y que por el momento no tiene cura, aunque la esperanza de vida se ha incrementado notablemente en las últimas décadas (FEFQ, 2019).

Con una **herencia autosómica recesiva**, se trata del trastorno genético más común entre individuos de raza blanca, con una incidencia muy variable incluso dentro de cada país. En Europa se estima que afecta globalmente a 1 de cada 8.000 individuos (un total de aproximadamente 32.000 pacientes), oscilando desde 1:1.500 en Irlanda hasta 1:25.000 en Finlandia, y con incidencias entre 1:2.000-1:4.000 para Suecia, Francia, Italia, Holanda, Suiza y Gran Bretaña. En España, donde el dato epidemiológico no se conoce con exactitud, se estima que la incidencia es de un caso de cada 5.000 nacidos vivos, lo que supone una prevalencia de unas 2.500 personas que conviven con la enfermedad (53% hombres y

47% mujeres), si bien 1 de cada 35 habitantes son portadores sanos (heterocigotos) de la alteración genética que provoca la enfermedad.

Esta incidencia global convierte a la FQ en una **enfermedad rara** (en la UE se definen por incidencias inferiores a 5 casos por cada 10.000 habitantes, es decir, 1:2.000), aunque se trata sin duda de **la más común** de esta categoría. Suele aparecer durante la infancia temprana o, más raramente, en el nacimiento (**ileo meconial**), si bien un cierto número de casos son diagnosticados durante la fase adulta de la vida (cada vez menos frecuente por el establecimiento de pruebas sistemáticas de diagnóstico perinatal). Los pacientes diagnosticados durante la edad adulta suelen presentar mejor pronóstico y manifestaciones clínicas más leves que las formas diagnosticadas neonatalmente o durante la infancia.

En principio, cualquier órgano interno del organismo puede verse afectado por la patología, aunque las **principales manifestaciones** afectan al aparato respiratorio (bronquitis crónica y exacerbaciones) y al páncreas (insuficiencia pancreática, diabetes del adolescente y ocasionalmente pancreatitis) y, más raramente, al intestino (obstrucción) o al hígado (cirrosis). La forma más común de FQ se asocia a **síntomas respiratorios, a problemas digestivos y a anomalías del crecimiento**.

La importante morbilidad de esta enfermedad depende fundamentalmente del grado de **afectación pulmonar y sus complicaciones**, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes que la pa-

decen. Aunque los pulmones del recién nacido con FQ son histológicamente normales, en los primeros meses de la vida la mayoría de pacientes comienzan a desarrollar una colonización crónica de la tráquea por determinadas bacterias¹ como consecuencia de la hiperviscosidad del moco, que provoca obstrucción bronquial y respuesta inflamatoria. Todo ello constituye un círculo vicioso que evoluciona hacia una lesión irreversible del pulmón: la infección crónica da lugar a una respuesta inflamatoria prolongada a la que se atribuye el daño pulmonar en la FQ, que acaba por manifestarse como una deficiente función respiratoria; de hecho, los datos clínicos demuestran que la erradicación precoz de la infección pulmonar y la prevención de la infección crónica se asocia a un mejor pronóstico.

La mayoría de los pacientes presentan un deterioro insidioso de la función respiratoria, con **exacerbaciones** de la infección pulmonar crónica manifestadas por: aumento de la tos, cambios en el volumen y en el aspecto del esputo (el 60% de los pacientes adultos presentan una leve hemoptisis –expectoración de sangre– de manera recurrente), aparición de disnea, menor tolerancia a la actividad física, pérdida de peso y de apetito, cambios en la auscultación habitual e imágenes radiológicas nuevas. El 5-10% de pacientes, especialmente adultos, presenta disminución del volumen pulmonar (**atelectasia**) y en torno a un 10% suele presentar neumotórax por la ruptura de la pleura visceral.

Las **manifestaciones clínicas gastrointestinales** más relevantes están rela-

1 Las bacterias colonizadoras patógenas más comúnmente encontradas en los pacientes con FQ son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Burkholderia spp.* De todas ellas, *P. aeruginosa* es sin duda la más relevante, tanto por su frecuencia como por su potencial patógeno y su resistencia natural frente a muchos antibacterianos. Esta bacteria penetra en el tracto respiratorio inferior por inhalación y puede infectar transitoriamente las vías aéreas en algunos pacientes con FQ (10-50%). Algunos pacientes infectados parecen ser capaces de eliminar esta colonización sin ninguna ayuda, pero en la mayoría de los casos persiste en forma de infección crónica, con eventuales reagudizaciones.

cionadas con el grado de **afectación del páncreas**², siendo los síntomas más destacados la diarrea (particularmente, esteatorrea), el retraso del desarrollo y la desnutrición. Los pacientes con FQ presentan un deterioro progresivo del páncreas, manifestándose con una reducción de la tolerancia a la glucosa, que desemboca con cierta frecuencia (>8% a partir de los 10 años de edad) en un cuadro de diabetes mellitus.

Entre un 7-10% de los recién nacidos con FQ presentan *íleo meconial* (hasta un 30% en aquellos con un hermano/a que ya lo sufrió), en que el meconio es especialmente viscoso –debido a la insuficiencia de enzimas pancreáticos– y provoca la oclusión; cursa, en ocasiones, con distensión abdominal y vómitos y, eventualmente, estallido intestinal. Por su parte, el síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS, por sus siglas en inglés) se produce en edades más avanzadas, incluso en adolescentes y adultos, afectando al 20% de pacientes con FQ, y provoca, dentro de un cuadro de estreñimiento agudo, una oclusión del íleon terminal y/o colon ascendente, manifestada por una gran distensión abdominal. Además, muchos pacientes (~30%) presentan enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), eventualmente asociada a microaspiraciones bronquiales del contenido gástrico que complican aún más la patología respiratoria, aumentando su incidencia con la edad.

La lesión hepática se relaciona con la obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos por una bilis espesa, que no suele dar lugar a signos clínicos o bioquímicos de alteración hepática; no obstante, la evolución fibrótica silente que llega a producir la atrofia del parénquima hepático conduce en muchos casos al desarrollo final de una cirrosis multilobular. Además, cabe destacar que los pacientes varones suelen sufrir deformaciones

anatómicas en su aparato reproductor, asociadas con azoospermia (ausencia de espermatozoides) en el 95-98% de ellos, por lo que son estériles. La fertilidad femenina, en cambio, se encuentra conservada, aunque mermada, estimándose en un 10-20% de la mujer sana. Por último, es característico de esta enfermedad el sabor salado de la piel, debido a aumentos en la concentración de sal (cloruro sódico) en el sudor.

La **causa** de la FQ radica en **mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana** de la FQ (CFTR, sus siglas en inglés). La CFTR forma parte de la denominada *superfamilia ABC de transporte de proteínas* (ATP-Binding Cassette transporter superfamily) y actúa fundamentalmente como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico que requiere ATP y la fosforilación del dominio regulador para su funcionamiento. Se expresa en la membrana de las células epiteliales de los órganos en que se manifiesta la enfermedad (incluyendo páncreas, intestino, glándulas sudoríparas, pulmones y tracto genital), y su activación produce normalmente su apertura, jugando un papel determinante en la regulación del flujo hidroelectrolítico a través de la membrana celular³ y determinando la composición adecuada de las secreciones de diversas glándulas exocrinas del cuerpo humano.

Por el contrario, en los pacientes con FQ el canal que representa la proteína CFTR no existe, no está correctamente situado en la membrana celular, es anómalo y no responde adecuadamente a su estímulo fisiológico, o bien sus propiedades conductoras del cloruro y de sodio son inferiores a lo normal, de manera que las secreciones se hacen notablemente más viscosas (por una excesiva absorción de fluidos y la correspondiente deshidratación de la

superficie epitelial, junto a una mayor concentración de mucina polimérica); por ello, la FQ también se conoce como *mucoviscidosis*.

El **diagnóstico** se sospecha por los resultados de la **prueba del sudor** (técnica muy sencilla, fiable y con escasos costes económicos que se considera positiva cuando, tras una segunda repetición, la concentración de cloruro en sudor es >60 mmol/l) y se confirma con la identificación de alguna mutación del gen CFTR. El diagnóstico neonatal mediante cribado está disponible desde el año 2002 y ha permitido diagnosticar el 95% de los nuevos casos registrados. Su importancia es capital, ya que un **diagnóstico precoz** permite prolongar la esperanza de vida de los pacientes y mejorar sustancialmente su calidad. En parejas portadoras de una mutación que hayan tenido un hijo con FQ anteriormente, se recomiendan pruebas prenatales, como técnicas de fecundación *in vitro* combinadas con la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa, que permiten la detección de anomalías genéticas mediante el diagnóstico genético preimplantacional.

Las **mutaciones en el gen codificante para CFTR** –localizado en el cromosoma 7– se clasifican en 6 tipos según el defecto funcional que causan: las de clase I resultan en la práctica ausencia de la proteína CFTR por afectación de su biosíntesis, las de clase II se caracterizan por alteraciones en el proceso de maduración celular de la proteína, las de clase III afectan a la regulación del canal de cloro, las de clase IV determinan un flujo reducido de iones cloruro a través del canal, las de clase V afectan a la estabilidad del ARNm, y las de clase VI a la estabilidad de la proteína madura en la superficie celular. Cabe destacar que una misma mutación puede dar lugar a una proteína con varios defectos, por lo que

2 La secreción exocrina del páncreas –conteniendo bicarbonato y enzimas, como amilasa, proteasa y lipasa– está muy limitada en la FQ, hasta el punto de que la insuficiencia pancreática llega a afectar a más del 85% de los pacientes, produciendo, entre otras cosas, procesos de malabsorción. Esta malabsorción –sobre todo, de grasas– se relaciona con la esteatorrea (diarrea grasa), y disminuye correlativamente la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K, principalmente). Además, debido a la esteatorrea, las pérdidas fecales de ácidos biliares aumentan notablemente.

3 Por lo general facilita la reabsorción de cloruro y sodio, pero también juega un papel importante en la secreción celular de bicarbonato (HCO_3^-), un electrolito alcalinizante crucial en el mantenimiento del pH y, en consecuencia, en la capacidad de respuesta frente a los microorganismos (sobre todo, frente a bacterias).

algunas mutaciones pueden incluirse en más de una clase.

Las mutaciones que permiten conservar una función residual en la proteína CFTR se asocian, en general, con una enfermedad menos grave y de progresión más lenta, así como con niveles de cloro en sudor en un rango inferior (<80 mmol/l), si bien la enfermedad puede ser igualmente grave. No obstante, en general con todas las mutaciones, no hay una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo (la insuficiencia pancreática está asociado a la presencia de dos mutaciones graves mientras que la correlación con la enfermedad pulmonar es mucho más compleja), y se ha postulado que una amplia gama de factores puede influir en la expresión clínica, tales como el medio ambiente, el estilo de vida y la presencia de otros diversos genes, mutados o no.

Como se ha sugerido, la herencia genética autosómica recesiva de la FQ implica que solo se manifiesta la enfermedad si los dos alelos del gen CFTR recibidos del padre y de la madre están alterados (homocigosis), mientras que si se hereda un alelo normal y uno defectuoso (heterocigosis) se adquiere la condición de portador sano de la enfermedad, con la posibilidad de transmitirla a la descendencia. El riesgo teórico para la descendencia en cada concepción en una pareja en la que ambos sean portadores es del 25% de hijo sano, del 50% de portador y del 25% de estar afectado por la enfermedad.

Hasta el momento se han descrito más de 2.000 mutaciones diferentes de dicho gen que pueden estar relacionadas con la FQ (Ehre et al., 2014), aunque la mayor parte de los casos se asocian con la **mutación** de clase II **F508del**, que se debe a la pérdida (*delección*) del aminoácido fenilalanina (Phe, F) en el codón 508 (*Phe508del* o *F508del*) de la proteína CFTR, afectando a esta proteína de múltiples formas: produce un defecto en su síntesis, procesamiento

y transporte que reduce la cantidad de CFTR en la superficie celular, esto es, determina la síntesis de una proteína alterada que no alcanza –o lo hace en una cuantía muy disminuida– la superficie apical de la célula epitelial, y que presenta, además, un defecto de apertura del canal.

Un informe de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística con datos de 2016 (Orenti et al., 2018) relativos a casi 2.000 pacientes, y al que contribuyeron 22 unidades de FQ de España, muestra que casi un 30% de los pacientes eran homocigotos para la mutación *F508del*, y aproximadamente un 50% eran pacientes heterocigotos para *F508del*; estudios previos describieron una frecuencia muy diversa de esta mutación a lo largo de la geografía española, variando desde el 87% en País Vasco o el 78% en Asturias hasta el 43% en Andalucía 43% y el 34% en Murcia. Datos detallados del Registro Español de Fibrosis Quística⁴ indican que poco más de 10 mutaciones presentan una frecuencia superior al 1%, pero acumulan las tres cuartas partes de los casos en nuestro país, mientras que >90% de las mutaciones con función residual de CFTR presentan una frecuencia alélica inferior al 1%; destacan como las más comunes: *Gly542X* (*G542X*; 7,7%), *Asn1303Gln* (*N1303Q*; 2,9%), *1811+16kbA>G* (1,8%) y *Arg344Trp* (*R344W*; 1,8%).

Por lo que respecta a la terapéutica, a pesar del desarrollo incipiente de fármacos susceptibles de actuar sobre algunos de los defectos celulares de la enfermedad, y en particular sobre la alteración del CFTR, aún estamos lejos de disponer de un tratamiento auténticamente eficaz (o curativo) para afrontar las causas genéticas y moleculares de la FQ, controlar sus manifestaciones clínicas más relevantes y prevenir la progresión del deterioro orgánico provocado asociado.

El **tratamiento** actual es fundamentalmente **sintomático** y de **manteni-**

miento de las funciones fisiológicas –particularmente a nivel respiratorio, metabólico y digestivo–, y también se orienta a la prevención y tratamiento de los cuadros infecciosos (en particular, los pulmonares). Entre las opciones disponibles, cabe destacar la fisioterapia respiratoria, el soporte nutricional, la administración de antibióticos inhalados (en casos de infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa*), azitromicina, dornasa alfa inhalada (agente mucolítico), suero salino hipertónico inhalado y tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticos (pacientes con insuficiencia pancreática exocrina).

Conviene recordar también que en 2013 se autorizó por primera vez en España **ivacaftor** (Kalydeco®), un **potenciador de la proteína CFTR que incrementa la probabilidad de apertura del canal iónico** (activación) para aumentar el transporte de cloruro; inauguró una vía farmacológica fijando como diana la proteína CFTR anómala y fue inicialmente autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con FQ de 12 meses de edad y mayores con diversas mutaciones de clase III y de pacientes adultos con la mutación *R117H*.

A pesar de sus limitaciones y complicaciones, estos tratamientos han permitido mejorar notablemente la esperanza de vida de estos pacientes, pasando de <5 años hace medio siglo a los 40 años (promedio) que se estiman actualmente; esto implica que un número creciente de pacientes llegará a alcanzar edades avanzadas –equiparable a la media del resto de personas– en un futuro posiblemente cercano, sobre todo si tiene éxito la investigación en curso de tratamientos etiológicos eficientes (incluyendo las nuevas terapias avanzadas: terapia génica, terapia celular e ingeniería tisular), pruebas sistemáticas pre y neonatales, y la consolidación definitiva de un amplio número de centros de referencia (Cuéllar, 2014).

4 Informe anual 2016. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2018/09/Report2016SpainFinal.pdf>.

Acción y mecanismo

Los dos medicamentos aquí evaluados consisten en combinaciones del previamente autorizado ivacaftor con cada uno de los dos nuevos principios activos comercializados: lumacaftor y tezacaftor. Los tres fármacos actúan sobre la proteína CFTR, la cual representa una diana crucial en FQ: cuando se encuentra alterada o no existe –por alguna mutación del gen CFTR– se modifica la cantidad y la composición relativa de las secreciones: excesiva absorción de fluidos, deshidratación de la superficie epitelial y formación de un moco hiperviscoso con una mayor concentración de mucina polimérica.

Según se ha sugerido previamente, **ivacaftor** es un **potenciador de la proteína CFTR**, esto es, en pruebas *in vitro* con líneas celulares, el fármaco incrementa la probabilidad de apertura del canal iónico (activación) para aumentar el transporte de cloruro, siempre que la proteína CFTR esté presente en la superficie celular; es, pues, especialmente útil ante ciertas mutaciones (de clase III) que suponen una probabilidad reducida de apertura del canal en comparación con CFTR normal. No se conoce con detalle cuál es el mecanismo íntimo de acción por el cual ivacaftor incrementa el tiempo/probabilidad de apertura, habiéndose sugerido que podría unirse al dominio citoplasmático de unión a nucleótidos (*nucleotid binding domain*, NBD) de la proteína⁵. Por ahora, no se ha observado una correlación entre los resultados *in vitro* y la respuesta del cloro en sudor o del volumen espiratorio máximo o forzado en un segundo (VEF₁), que parecen ser independientes de la edad (Cuéllar, 2015).

De forma diferente, **lumacaftor** es un **corrector de CFTR**. Estudios *in vitro*

han demostrado que el fármaco **potencia la cantidad de proteína funcional en la superficie de la célula epitelial**, posiblemente mediante la corrección parcial del plegamiento defectuoso de la misma que condiciona la mutación *F508del*, evitando su degradación prematura antes de completar el transporte hasta la superficie apical de la célula e incrementando así la cantidad de CFTR funcional en la membrana; no obstante, tampoco se conoce el mecanismo exacto por el que el fármaco mejora el procesamiento y el transporte celular de *F508del*-CFTR.

En base a lo anterior, la combinación de ivacaftor y lumacaftor ejerce un efecto sinérgico que se traduce en un aumento del transporte de los iones cloruro, y el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 años de edad y mayores homocigotos para la mutación *F508del* en el gen CFTR. En ensayos clínicos, lumacaftor en monoterapia o en combinación con ivacaftor –en tratamientos de 28-56 días– redujo significativamente la concentración de cloruro en sudor respecto a placebo (reducciones de 8-11 mmol/l en adultos y de hasta 25 mmol/l en niños de >6 años); también demostró un aumento significativo del VEF₁.

Por su parte, **tezacaftor** es también un **corrector selectivo de la proteína CFTR** que actúa mediante su unión al primer dominio de la proteína que atraviesa la membrana (MSD-1), de forma que facilita el procesamiento celular y el transporte de las formas de CFTR mutantes múltiples o normales (incluida *F508del*-CFTR) e incrementa la cantidad de proteína que alcanza la superficie de la célula epitelial, potenciando el transporte de cloruro *in*

vitro. De nuevo, la combinación de tezacaftor con ivacaftor muestra efectos sinérgicos sobre CFTR: ivacaftor puede incrementar la actividad de la proteína CFTR liberada a la superficie celular por tezacaftor, potenciando adicionalmente el transporte de cloruro frente al uso de cualquiera de los principios activos en monoterapia. A pesar de que no se conoce el mecanismo de acción exacto de ambos fármacos, su combinación ha resultado en un incremento de la altura del líquido en la superficie epitelial de las vías aéreas así como de la frecuencia de batido ciliar en cultivos de células broncoepiteliales de pacientes homocigotos *F508del*.

El medicamento con la combinación de tezacaftor e ivacaftor ha sido autorizado –en combinación con dosis adicionales de ivacaftor solo– para el tratamiento de pacientes con FQ de 12 años de edad o mayores que son homocigotos para la mutación *F508del* o bien que sean heterocigotos para tal mutación pero tengan además otra mutación para el gen CFTR, como: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G o 3849+10kbC→T. En ensayos clínicos, esa combinación también demostró la capacidad de reducir significativamente el cloruro en sudor, en el entorno de 5-10 mmol/l en comparación con placebo.

Se entiende, pues, que mientras ivacaftor necesita de la presencia de cierta cantidad de proteína CFTR funcional en la membrana, lumacaftor y tezacaftor pueden ejercer su efecto farmacológico sin necesidad de que se exprese el CFTR en la membrana de la célula epitelial.

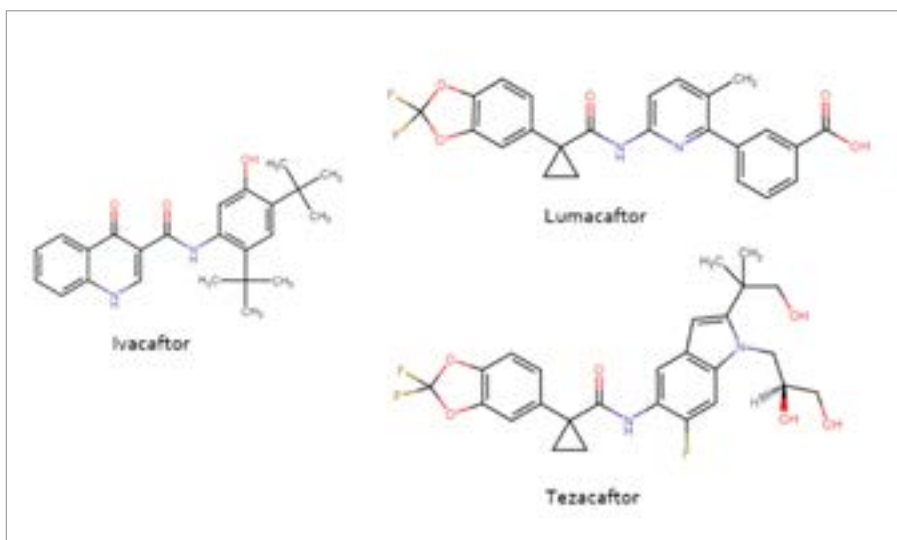
⁵ La proteína CFTR está formada por dos dominios transmembrana (*membrane-spanning domains*, MSD), cada uno de los cuales está unido a un dominio citoplasmático de unión a nucleótidos (*nucleotid binding domain*, NBD), estando unidos estos dos módulos de MSD-NBD por un único dominio citoplasmático regulador (*regulatory*, R), con múltiples puntos de fosforilación para las cinasas A y C, lo que facilita que el canal sea regulado fisiológicamente por hormonas que actúan mediante dichas cinasas. Así, la fosforilación del dominio R es un prerrequisito para la actividad del canal, estando el proceso de control de su apertura y cierre determinado por la unión de ATP y la hidrólisis en un dímero de NBD.

Aspectos moleculares

La mejora del conocimiento de la estructura proteica de la proteína CFTR ha permitido el desarrollo racional de nuevas moléculas que potencialmente actúen sobre ella y sean útiles para mejorar el transporte de iones cloruro en las células bronquiales de pacientes con FQ. En general, se trata de pequeñas moléculas que pueden encuadrarse en 3 grandes grupos en relación con su efecto sobre la CFTR: correctores, potenciadores y supresores. Los correctores permiten que la migración de la proteína –tras su síntesis– hacia la membrana celular del epitelio respiratorio sea adecuada, los potenciadores permiten la activación del canal CFTR incrementando su tiempo de apertura, y los supresores impiden la finalización prematura de la síntesis de CFTR provocada por las mutaciones sin sentido que contienen codones de truncamiento. Como el primer fármaco autorizado del grupo, ivacaftor fue seleccionado dentro de una serie formada por más de 228.000 pequeñas moléculas, sintetizadas con el fin de ser testadas mediante ensayos *in vitro* para identificar potenciadores de CFTR. Tras la selección del ivacaftor como potencial candidato, fue estudiado en líneas celulares epiteliales bronquiales humanas, tanto primarias como recombinantes (Van Goor *et al.*, 2009).

En términos estructurales, en general se trata de moléculas de carácter policíclico –todas ellas contienen heterociclos nitrogenados–, estando ivacaftor (potenciador) más distante en similitud estructural frente a lumacaftor y tezacaftor (correctores, que comparten un importante dominio de la molécula), lo cual podría explicar la diferencia en sus actividades biológicas (Figura 1).

Figura 1. Estructuras químicas de los fármacos que actúan sobre la proteína CFTR.



Lumacaftor es una molécula de carácter aquiral y polimórfica cuyo nombre químico es ácido 3-[6-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil]amino)-3-metilpiridin-2-il]benzoico; su fórmula molecular $C_{24}H_{18}F_2N_2O_5$ se corresponde con un peso molecular de 452,4 g/mol. Se presenta como un sólido cristalino no higroscópico de color blanquecino, es prácticamente insoluble en agua, heptano, soluciones tampón de pH 1-8 y fluidos intestinales simulados, escasamente soluble en butanol y ampliamente soluble en 2-metiltetrahidrofurano y ácido fórmico.

Por su parte, **tezacaftor** exhibe estereoisomería al presentar un único centro quiral con configuración R. Su nombre químico es 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il}-ciclopropano-1-carboxamida, y se le atribuye la fórmula química $C_{26}H_{27}N_2F_3O_6$ y un peso molecular de 520,50 g/

mol. Tezacaftor es un sólido cristalino no higroscópico de color blanquecino, prácticamente insoluble en solventes acuosos a pH 1-9 y en fluidos intestinales simulados y más soluble en solventes orgánicos.

Eficacia y seguridad clínicas

Ivacaftor / Lumacaftor

La eficacia y seguridad clínicas de la combinación de ivacaftor/lumacaftor han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones y dosis autorizadas mediante varios ensayos clínicos pivotaes de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo.

Los **estudios 103** (N= 549) y **104** (N= 559), de 24 semanas de duración, incluyeron 1.108 **pacientes con FQ⁶ de 12 años de edad y mayores homocigotos para la mutación F508del**, de los cuales 737 fueron tratados con la combinación de fármacos en cualquiera de los dos brazos experimentales (600 mg/24 h de lumacaftor con 250 mg/12 h de ivacaftor o 400 mg/12 h de lumacaftor con 250 mg/12 h de ivacaftor), que se administraba con una comida rica en grasas y se añadía al tratamiento de base (broncodilatadores, antibióticos inhalados, suero salino hipertónico, etc.). Los pacientes debían de cumplir con la presencia de un valor de ppVEF₁ (porcentaje predicho de VEF₁) de 40-90 puntos porcentuales en la visita inicial (aunque hasta 81 pacientes tuvieron ppVEF₁ <40 al inicio); se excluyeron pacientes con enfermedad no estable (infección, exacerbación pulmonar o cambios de tratamiento en las 4 semanas previas del inicio), antecedentes de colonización bacteriana o alteración hepática (elevación de 3 veces el nivel normal de transaminasas o 2 veces de bilirrubina).

Las características basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas en los distintos brazos de ambos estudios. Destaca que la media de edad de los pacientes se situó en torno a 25 años y el ppVEF₁ medio basal en los 60,5

puntos porcentuales. La manifestación más frecuente de la enfermedad fue la insuficiencia pancreática exocrina (42% y 67%, respectivamente, en los estudios 103 y 104), si bien era la sintomatología pulmonar la que representaba la primera necesidad de tratamiento: antibióticos inhalados (66-72% de pacientes en los brazos placebo y 60-67% en los grupos tratados con la combinación). Como variable principal de eficacia se evaluó el cambio absoluto desde el valor basal en el ppVEF₁ en la semana 24, siendo los cambios en IMC (índice de masa corporal), en el dominio respiratorio del cuestionario validado CFQ-R⁷ o el número de exacerbaciones pulmonares algunas de las variables secundarias.

Los principales resultados de eficacia en los dos estudios citados, recogidos en la siguiente tabla (**Tabla 1**), demuestran que el tratamiento con ivacaftor/lumacaftor producía una mejoría rápida y estadísticamente significativa de la función pulmonar frente a placebo, con una media de ppVEF₁ superior desde el día 15 (diferencia de 2,5 puntos usando los datos agrupados de ambos estudios; p< 0,0001) y hasta el final del período del estudio (6 meses). Además, la eficacia de la combinación era independiente de la edad, gravedad de la enfermedad o género del subgrupo de pacientes evaluado (Wainwright *et al.*, 2015; EMA, 2017).

Un estudio adicional de extensión enmascarada (estudio 105), de grupos paralelos, evaluó la eficacia a largo plazo de la combinación de ivacaftor/lumacaftor a la dosis autorizada en aquellos pacientes que completaron el tratamiento en los estudios previos, independientemente del brazo experimental. Si bien el objetivo primario fue la evaluación de la seguridad, la

comparación intragrupo a la semana 72 demostró que el cambio absoluto en ppVEF₁ fue de 1,5 puntos porcentuales de media en los pacientes tratados con placebo en los estudios previos (grupo 1, N= 369) y de 0,5 puntos en quienes se mantuvieron en tratamiento con la combinación (grupo 2, N= 176). En ambos grupos, dicho valor se mantuvo en la semana 96 por encima del valor basal (0,8 y 0,5 puntos en los respectivos grupos), pero observándose una tendencia decreciente (iniciada en la semana 36) que sugiere una atenuación del efecto con el tiempo. De forma similar, se observó un efecto beneficioso de la combinación de fármacos sobre el IMC, con una media del cambio absoluto en la semana 72 de 0,62 y 0,69 kg/m² en los grupos 1 y 2 (frente a los 0,37 kg/m² como cambio intragrupo del brazo de la combinación en los estudios 103 y 104 en conjunto) (Konstan *et al.*, 2017).

La extensión de la indicación de la combinación ivacaftor/lumacaftor a la **pacientes con FQ de 6 a 11 años homocigotos para la mutación F508del** se basó fundamentalmente en los datos derivados de un ensayo de fase 3 (**estudio 109**), de 24 semanas de duración. Se incluyeron un total de 204 pacientes clínicamente estables, con una edad media de 8,8 años y peso ≥15 kg (un 72% tenían ≥25 kg), un índice de aclaramiento pulmonar 2.5⁸ ≥7,5 (media de 10,3) y un ppVEF₁ ≥70 en la visita inicial (media de 89,8); también se excluyeron pacientes con resultados repetidos de función hepática anómala. De nuevo, la manifestación más frecuente de FQ era la insuficiencia pancreática exocrina, seguida de la enfermedad pulmonar, por las cuales casi todos los pacientes incluidos estuvieron en tratamiento concomitante con otros fármacos, principalmente

6 Se consideró el diagnóstico confirmado de fibrosis quística con: una determinación de cloro en sudor ≥60 mmol/l o por la presencia de 2 mutaciones causantes de FQ, y por la presencia de enfermedad sinopulmonar o alteraciones gastrointestinales/nutricionales.

7 Escala revisada de calidad de vida para la FQ (CFQ-R): su dominio respiratorio implica una determinación de los síntomas respiratorios relevantes a los pacientes con FQ, que incluyen tos, producción de esputo y dificultad respiratoria.

Tabla 1. Resultados de eficacia a la semana 24 de los dos estudios pivotaes que evaluaron la combinación de ivacaftor/lumacaftor en pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores.

Ensayo clínico	ESTUDIO 103		ESTUDIO 104		ANÁLISIS CONJUNTO	
Brazo de tratamiento	Placebo (N= 184)	Lumacaftor 400 mg/12 h + ivacaftor 250 mg/12 h (N= 182)	Placebo (N= 187)	Lumacaftor 400 mg/12 h + ivacaftor 250 mg/12 h (N= 187)	Placebo (N= 371)	Lumacaftor 400 mg/12 h + ivacaftor 250 mg/12 h (N= 369)
VARIABLE PRIMARIA						
Cambio absoluto en ppVEF₁ (cambios porcentuales)						
Diferencia del tratamiento	–	2,41* (p= 0,0003)	–	2,65* (p= 0,0011)	–	2,55 (p< 0,0001)
Cambio entre grupos	-0,73 (p= 0,0051)	2,41* (p= 0,0003)	-0,02 (p= 0,9730)	2,63 (p< 0,0001)	-0,39 (p= 0,3494)	2,16 (p< 0,0001)
VARIABLE SECUNDARIA						
Cambio absoluto en IMC (Kg/m²)						
Diferencia del tratamiento	–	0,13 (p= 0,1938)	–	0,36* (p< 0,0001)	–	0,24 (p= 0,0004)
Cambio entre grupos	0,19 (p= 0,0065)	0,32 (p< 0,0001)	0,07 (p= 0,2892)	0,43 (p< 0,0001)	0,13 (p= 0,0066)	0,37 (p< 0,0001)
Cambio absoluto en el dominio respiratorio de CFQ-R (puntos)						
Diferencia del tratamiento	–	1,5 (p= 0,3596)	–	2,9 (p= 0,0736)	–	2,2 (p= 0,0512)
Cambio entre grupos	1,1 (p= 0,3423)	2,6 (p= 0,0295)	2,8 (p= 0,0152)	5,7 (p< 0,0001)	1,9 (p= 0,0213)	4,1 (p< 0,0001)
Exacerbaciones pulmonares (Nº)						
Diferencia del tratamiento	112	73	139	79	251	152
Cambio entre grupos	–	0,66 (p= 0,0169)	–	0,57 (p= 0,0002)	–	0,61 (p< 0,0001)

* Indica la significación estadística (p≤ 0,0250) confirmada en el procedimiento de análisis jerárquico (solo si el resultado de la variable principal era estadísticamente significativo se proseguía con el análisis de la primera variable secundaria) realizado dentro de cada grupo de tratamiento activo frente a placebo.

dornasa alfa (86%), enzimas pancreáticas, suero salino hipertónico (71%) y salbutamol (68%).

El análisis de eficacia mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) a la semana 24 reveló una diferencia estadísticamente significativa para la variable principal –cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 desde el valor basal– en-

tre los pacientes tratados con ivacaftor/lumacaftor (200 mg/250 mg cada 12 horas, N= 103) y quienes recibían placebo (N= 101): diferencia media entre tratamientos de -1,09 puntos (cambio intergrupales de -1,01 vs. 0,08; p< 0,0001); además, en el análisis por subgrupos, el efecto sobre la variable principal es consistente independientemente de los factores analizados, aunque la magnitud de la diferencia

entre tratamientos fue superior en el caso de sexo femenino y en sujetos con FEV1≥ 90 puntos porcentuales (Ratjen *et al.*, 2017).

Entre las variables secundarias, se observó también un efecto significativo de la combinación sobre el cambio de los niveles de cloruro en sudor a las semana 2 y 4, con una diferencia de -20,8 mmol/l frente a placebo

8 El índice de aclaramiento pulmonar 2.5 mide la caída en la concentración de un gas con cada respiración hasta llegar al 2,5% de su concentración inicial, cuya medida permite cuantificar la falta de homogeneidad de la ventilación presente en las vías aéreas periféricas pequeñas. Es más sensible que el FEV1 en pacientes con función pulmonar y estado nutricional generalmente conservados como suele ser el caso de los niños, en quienes podría detectar un trastorno precoz de la ventilación derivada de la inflamación y los cambios estructurales del pulmón, típico en la FQ. Esta variable no está suficientemente validada, se desconoce si su mejoría se traduce en un beneficio a largo plazo y no se ha identificado cuál es la diferencia mínima clínicamente relevante. El tamaño del efecto observado en estudios de intervención realizados con otros fármacos (dornasa alfa, suero salino hipertónico, ivacaftor) varió de -1 a -2 según tipo y duración del tratamiento.

(-20,0 vs. 0,8 mmol/l; $p < 0,0001$). No obstante, los datos de las variables secundarias consideradas como clave no alcanzaron la significación estadística: diferencia entre tratamientos en el cambio absoluto del IMC de 0,11 kg/m² ($p = 0,2522$) y en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R de 2,5 puntos ($p = 0,0628$).

Por lo que respecta a la **seguridad** clínica, que parece adecuadamente definida, la combinación presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, con una incidencia general de eventos adversos ligeramente superior a la registrada con placebo. La mayor parte de los acontecimientos adversos comunicados en los estudios pivota-les afectan a los aparatos respiratorio y gastrointestinal, en su mayoría ocurrieron en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento (especialmente los de tipo respiratorio, como disnea o malestar torácico) y fueron de intensidad leve-moderada. Los eventos hepatobiliares fueron los principales motivos de interrupción del tratamiento, que sin embargo se mantuvo en tasas muy bajas. En cualquier caso, los datos se refieren a periodos limitados de tratamiento; está en marcha un estudio postautorización de 5 años que aportará la evidencia sobre seguridad a largo plazo.

En la población de adolescentes y adultos (>12 años), un total de 1.108 pacientes de ≥ 12 años de edad recibieron al menos 1 dosis de la medicación en estudio en los estudios pivota-les, casi todos durante al menos 6 meses. La tasa de eventos adversos relacionados –o posiblemente– con el tratamiento fue del 35% con placebo y del 44-52% con la combinación. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas fueron: disnea (14-15% vs. 7,8% con placebo), diarrea (11% vs. 8,4%) y náuseas (10% vs. 7,6%); no obstante, la incidencia de reacciones adversas graves fue de solo el 2,2% con placebo y del 3,0% en los brazos de ivacaftor/lumacaftor. Entre los de mayor interés cualitativo sobresalen los eventos hepatobiliares (6% vs. 5,4%) –tales como aumento de las aminotransferasas,

hepatitis colestásica o encefalopatía hepática–, los eventos adversos de tipo respiratorio, los trastornos menstruales (9-10% vs. 2%) y el incremento de presión arterial sistólica (3,4% vs. 1,6%).

Por otra parte, hasta 204 niños de 6 a 11 años recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio, sin observarse en esa población diferencias significativas en las tasas de discontinuación del tratamiento por eventos adversos relacionados con el tratamiento (2,9% con la combinación vs. 2% con placebo). En global, casi un 40% de pacientes tuvo al menos un evento adverso relacionado (o posiblemente) con el tratamiento, de intensidad leve-moderada, destacando las siguientes: tos, respiración anormal, náusea e incremento de transaminasas. La tos productiva, la expectoración aumentada, la congestión nasal y el dolor abdominal alto se reportaron con una frecuencia algo superior en los pacientes tratadas con la combinación con respecto a placebo.

Ivacaftor / Tezacaftor

La combinación de ivacaftor con tezacaftor también ha sido adecuadamente evaluada, asociada a dosis adicionales de ivacaftor, en las indicaciones y dosis autorizadas en 2 ensayos pivota-les de fase 3, doblemente ciegos y controlados por placebo, y otro ensayo adicional de extensión con diseño abierto, los cuales se resumen a continuación. En ellos, el tratamiento experimental se administró junto con comida rica en grasas y manteniendo la medicación concomitante (broncodilatadores, antibióticos inhalados, suero salino hipertónico etc.) de los pacientes.

El primero de los ensayos (**estudio 106**) se llevó a cabo en 504 **pacientes homocigotos para la mutación F508del de CFTR de ≥ 12 años de edad** (media de 26,3 años) y un ppVEF₁ basal de entre 40 y 90% (media de 60%; 60% de pacientes con ppVEF₁ entre 40-70%), que fueron aleatorizados a recibir la combinación (N= 248) o placebo (N=

256) durante 24 semanas. Se excluyeron pacientes con enfermedad no estable, antecedentes de infección aguda con afectación rápida de la función pulmonar, elevaciones de los niveles de transaminasas (x3) o de bilirrubina (x2), o alteraciones de la función renal. En general, las características demográficas y de la enfermedad en ambos brazos de tratamiento fueron similares.

La variable principal de eficacia fue el cambio absoluto medio desde la situación basal hasta la semana 24 en el ppVEF₁; se midieron como variables secundarias de eficacia el IMC, el cambio en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R o la incidencia de exacerbaciones pulmonares. El análisis de eficacia se realizó sobre la *población con intención de tratar* (ITTm) mediante un modelo MMRM y un procedimiento jerárquico de contraste de hipótesis, fijando el valor de significación estadística en $p < 0,05$. Los principales resultados (Taylor-Cousar *et al.*, 2017), recogidos en la **Tabla 2**, revelan que la combinación induce una mejoría en el ppVEF₁ y sobre las exacerbaciones pulmonares (riesgo disminuido en un 36%), con diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, pero no se verifica la significación estadística en los datos del IMC. El análisis por subgrupos de la variable principal mostró consistencia en el resultado del análisis en todos ellos.

Además de lo reflejado en la tabla, cabe destacar que la combinación de ivacaftor/tezacaftor se asoció con una reducción significativa de la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares graves que implicaron hospitalización o tratamiento antibiótico intravenoso, lo que suponía una disminución del riesgo del 47% (0,29 vs. 0,54 eventos/año con placebo; HR: 0,53; IC_{95%} 0,34-0,82; $p = 0,0042$), y con un aumento de 15 puntos porcentuales (51% vs. 36% con placebo) en la proporción de pacientes con un cambio de ≥ 4 puntos en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R, cambio mínimo con relevancia clínica.

Por su parte, en el **estudio 108** se aleatorizaron un total de 248 **pacientes de ≥ 12 años de edad heterocigotos para la mutación F508del y con una segunda mutación de función residual** en el gen CFTR, entre las cuales se identificaron las siguientes: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T. El ensayo incluyó 3 brazos de tratamiento (ivacaftor/tezacaftor en combinación con ivacaftor, placebo e ivacaftor en monoterapia)

y constó de 2 periodos de 8 semanas cada uno separados por un lavado de igual duración. Las características basales demográficas y clínicas también estaban bien balanceadas entre grupos: los pacientes eran en su mayoría adultos (85%, edad media de 34,8 años), tenían un ppVEF₁ entre el 40 y 90% (valor medio de 62%), la mediana de cloruro en sudor fue de 74,3 mmol/l y el 60% de pacientes presentaba una mutación de *splicing* y antecedentes en los 2 años previos de colonización por *P. aeruginosa*.

El análisis de eficacia del estudio 108 (mediante un modelo MMRM y sobre la población ITTm), así como las variables evaluadas, fueron similares a las descritas para el estudio 106, si bien aquí se midieron los valores promedio a las semanas 4 y 8 (Rowe *et al.*, 2017). El tratamiento con ivacaftor/tezacaftor en asociación con ivacaftor mejoró significativamente respecto a placebo el valor de ppVEF₁ (**Tabla 2**) desde la semana 2 y hasta el promedio de las semanas 4 y 8, e independientemente de factores como edad, gravedad

Tabla 2. Principales resultados de eficacia de los estudios pivotales que evaluaron la combinación de ivacaftor/tezacaftor en pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores. El análisis de los datos del estudio 106 se realizó a la semana 24, mientras que los datos referentes al estudio 108 proceden del promedio de las semanas 4 y 8 (EPAR, 2017).

Ensayo clínico	ESTUDIO 106		ESTUDIO 108		
Brazo de tratamiento	Placebo (N= 256)	Tezacaftor 100 mg/24 h + ivacaftor 150 mg/12 h (N= 248)	Placebo (N= 81 en periodos 1 y 2)	Tezacaftor 100 mg/24 h + ivacaftor 150 mg/12 h (N= 84 en periodo 1 y N= 78 en periodo 2)	Ivacaftor 150 mg/12 h (N= 81 en periodo 1 y N= 75 en periodo 2) #
VARIABLE PRIMARIA					
Cambio absoluto en ppVEF₁ (puntos porcentuales)					
Diferencia del tratamiento (vs. placebo)	–	4,0* (p< 0,0001)	–	6,8* (p< 0,001)	4,7* (p< 0,001)
Cambio entre grupos	-0,6	3,4	-0,3	6,5	4,4
VARIABLE SECUNDARIA					
Exacerbaciones pulmonares					
Número de acontecimientos	122	78	19	11	9
Tasa estimada de eventos/año	0,99	0,64	0,63	0,34	0,29
Cociente de tasas (<i>Hazard ratio</i>)	–	0,65* (p= 0,0054)	–	0,54 (p= 0,1031)	0,46 (p= 0,0532)
Cambio absoluto en IMC (kg/m²)					
Diferencia del tratamiento	–	0,06 (p= 0,4127)	–	0,16 (p= NE)	0,39 (p= NE)
Cambio entre grupos	0,12	0,18	0,18	0,34	0,47
Cambio absoluto en el dominio respiratorio de CFQ-R (puntos)					
Diferencia del tratamiento	–	5,1 (p< 0,0001)	–	11,1* (p< 0,001)	9,7* (p< 0,0001)
Cambio entre grupos	-0,1	5,0	-1,0	10,1	8,7
Cambio absoluto en el cloro en sudor (mmol/l)					
Diferencia del tratamiento	NE	NE	–	-9,5	-4,5
Cambio entre grupos	NE	NE	-0,4	-9,9	-4,9

NE: No establecido.

* Indica la significación estadística (p≤ 0,05) confirmada en el procedimiento de análisis jerárquico.

La comparación de resultados entre tezacaftor/ivacaftor vs. ivacaftor se eliminó del análisis final de los datos.

clínica (se confirmó la eficacia significativa incluso en aquellos pacientes con $\text{ppVEF}_1 < 40$), sexo, tipo de mutación de CFTR u otros factores. El valor de la variable primaria fue favorable en magnitud a la combinación incluso en comparación con ivacaftor en monoterapia (diferencia de 2,1 puntos porcentuales); esto también se verificaba para las variables secundarias, siendo, por ejemplo, proporción de pacientes con un cambio de ≥ 4 puntos en el dominio respiratorio del CFQ-R de 65,2% en el brazo de la combinación, de 58,3% para ivacaftor en monoterapia y de 32,9% con placebo.

Finalmente, los pacientes que completaron tanto el estudio 106 (N= 459) como el 108 (N= 226) en cualquier rama de tratamiento pasaron a en un estudio a largo plazo de fase 3, multicéntrico, abierto y no controlado, de 96 semanas de duración (**estudio 110**) en que todos recibieron tratamiento con tezacaftor/ivacaftor. Este estudio se encuentra aún en marcha, pero se han divulgado algunos resultados:

- En la semana 24, los pacientes procedentes del estudio 106 mostraban un cambio absoluto en ppVEF_1 mayor entre quienes habían recibido previamente placebo frente a quienes mantuvieron tratamiento con la combinación (4,2 vs. 0,2 puntos porcentuales),

sin diferencias notables en la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares (0,65 en los pacientes tratados con placebo previamente vs. 0,72 en continuación con la combinación).

- En la semana 16, los pacientes tratados con placebo en el estudio 108 tenían un cambio absoluto en ppVEF_1 de 4,9 puntos, mientras que la mejoría fue sostenida –sin cambios– entre quienes recibieron y mantenían la combinación. Se observaron tendencias similares para las variables secundarias (dominio respiratorio de CFQ-R, tasa de exacerbaciones pulmonares e IMC).

La **seguridad clínica** de la combinación ivacaftor/tezacaftor –administrada junto a una dosis adicional diaria de ivacaftor– quedó suficientemente definida en base a los casi 500 pacientes homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del que recibieron el tratamiento en los ensayos de fase 3 (los dos pivotaes más uno adicional que se interrumpió por la incapacidad de demostrar eficacia), durante una media de 16 semanas. Su perfil toxicológico parece benigno y fundamentalmente relacionado con los aparatos respiratorio y gastrointestinal, siendo el porcentaje de pacientes tratados que reportó acontecimientos adversos incluso inferior en comparación

con el grupo placebo (82% vs. 87% con placebo); lo mismo ocurrió para la incidencia de eventos adversos graves (10% vs. 15%) y de discontinuación de tratamiento, que se situó en tasas bajas (1,6% vs. 2%).

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas por los pacientes en tratamiento con la combinación fueron: cefalea (14% vs. 12 % con placebo) y nasofaringitis (12% vs. 10%); náuseas, congestión nasal y mareo tuvieron también una incidencia al menos un 1% mayor que en el grupo placebo. Aunque la mayoría fueron leves-moderadas en intensidad, entre los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento destacan la hemoptisis, las exacerbaciones pulmonares y el incremento de creatina fosfocinasa. Además, las principales causas de discontinuación/interrupción del tratamiento fueron dolor abdominal (0,4% vs. 0%), síndrome de obstrucción intestinal distal (0,6% vs. 0%), aumento de transaminasas, fatiga, cefalea y dolor orofaríngeo. No hay datos suficientes para descartar que la combinación de ivacaftor/tezacaftor se asocie a un riesgo incrementado de cataratas u opacidad del cristalino en pacientes pediátricos. Los datos de seguridad a largo plazo derivados del estudio de extensión fueron consistentes y similares a los aquí comentados.

Aspectos innovadores

Se trata de dos nuevos medicamentos de administración diaria por vía oral que incluyen asociaciones del ya comercializado ivacaftor, un potenciador de la proteína CFTR que incrementa la actividad del canal de cloruro (tiempo y frecuencia de apertura), con los nuevos principios activos **lumacaftor** o **tezacaftor**, los cuales son correctores selectivos que incrementan la cantidad de proteína CFTR que alcanza la superficie de la célula epitelial, corrigiendo su plegamiento defectuoso y degradación prematura motivada por ciertas mutaciones del gen CFTR

en la FQ; por tanto, estos últimos no necesitan, a diferencia de ivacaftor, la presencia de proteína activa en la membrana celular. El efecto sinérgico de luma- y tezacaftor con ivacaftor se traduce en un aumento del transporte de iones cloruro en las células epiteliales afectadas por la FQ, revirtiendo parcialmente la excesiva absorción de agua y la deshidratación de la superficie epitelial, para normalizar la composición y cantidad de las secreciones (se reduce, por ejemplo, la cantidad de cloruro en sudor y la hiperviscosidad del moco de las vías aéreas).

En base a lo anterior, el medicamento con la **combinación de ivacaftor y lumacaftor** (Orkambi®) ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con FQ de 6 años de edad y mayores homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR. Por su parte, la **combinación de ivacaftor y tezacaftor** (Symkevi®) ha sido autorizada como **medicamento huérfano** para el tratamiento –en combinación con dosis adicionales de ivacaftor solo– de pacientes con FQ de 12 años de edad o mayores homocigotos para la mutación F508del o bien que sean heterocigotos para tal mutación

pero tengan también otra mutación del gen CFTR, como: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G o 3849+10kbC→T.

Los datos clínicos que respaldan la autorización de **ivacaftor/lumacaftor** derivan de 3 ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo, de 24 semanas de duración, en que se evaluó la combinación coadministrada con el tratamiento estándar para la FQ (broncodilatadores, antibióticos inhalados, suero salino hipertónico, etc.) en pacientes homocigotos para F508del; pueden considerarse adecuados en diseño y grado de evidencia, aunque ésta es limitada.

En adolescentes y adultos (≥ 12 años de edad) (N= 1.108), los datos de dos ensayos pivotales reflejan una mejoría estadísticamente significativa de la función respiratoria en el tratamiento con la combinación, que sin embargo es bastante modesta pues se observan aumentos de ppFEV₁ (variable primaria) de 2,41-2,65 puntos porcentuales con respecto a placebo. A la semana 24, los resultados de eficacia fueron consistentes con independencia de edad, sexo u otros factores como la gravedad de la enfermedad (incluso en pacientes con un ppFEV₁<40%, es decir, una función pulmonar más deteriorada). No obstante, un estudio de extensión a largo plazo evidenció una tendencia decreciente que sugiere una atenuación temporal del efecto: a la semana 72, se observaron aumentos de 1,5 y 0,5 puntos porcentuales de ppFEV₁ en pacientes previamente tratados con placebo y con la combinación, respectivamente. Aunque se describió una reducción del 39% del riesgo de exacerbaciones pulmonares frente a placebo, la ausencia de significación estadística en ésta y otras variables secundarias –cambios en IMC o puntuaciones del dominio respiratorio del CFQ-R– sugiere una eficacia clínica relevante pero limitada.

La extensión de indicación a pacientes pediátricos de 6 a 11 años se basó en los datos derivados de un único ensayo

aleatorizado (N= 204), donde se verificó que los pacientes tratados con la combinación tenían una reducción estadísticamente significativa de -1,09 puntos porcentuales en el índice de aclaramiento pulmonar 2.5 desde el valor basal (variable principal) en comparación con el grupo placebo; esa modesta eficacia (dentro del rango de valores de cambio observados para otros fármacos usados en FQ) fue consistente en todos los subgrupos de pacientes. La ausencia de significación estadística en los datos del IMC o la puntuación del dominio respiratorio del test CFQ-R cuestionan la magnitud de la eficacia. Se espera que el estudio post-autorización a 5 años, cuya finalización se preveía a finales de 2019, aporte datos adicionales de eficacia (y de seguridad) a largo plazo que permitan dilucidar el impacto del tratamiento con ivacaftor/lumacaftor sobre la morbi-mortalidad de las poblaciones diana.

Por otra parte, la autorización de la combinación de **ivacaftor/tezacaftor** (Symkevi®) –en combinación con dosis adicionales de ivacaftor solo– se basó en los datos de dos estudios pivotales de casi idéntico diseño a los anteriores, pero duración variable. En el primero, con pacientes de ≥ 12 años homocigotos para la mutación F508del de CFTR (N= 504), la combinación indujo –en todos los subgrupos de pacientes– una mejoría de 4,0 puntos sobre el ppFEV₁ (variable primaria) frente a placebo, asociada a una reducción del riesgo de exacerbaciones pulmonares de un 35% (que también alcanzó significación estadística), pero sin cambios destacables en otras variables secundarias debido al procedimiento jerárquico del análisis estadístico (numéricamente los cambios de IMC y del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R favorecen a la combinación frente al placebo).

En pacientes de ≥ 12 años heterocigotos para F508del y con una segunda mutación de función residual en el gen CFTR (N= 248), el tratamiento con ivacaftor/tezacaftor mejoró significativamente la función pulmonar en la comparación con placebo en todos los subgrupos (con independencia de la

edad, severidad de la patología, sexo, tipo de mutación, etc.): desde la semana 2 y hasta el promedio de las semanas 4 y 8 (de los dos periodos de tratamiento del estudio), se observó un aumento de ppVEF₁ de 6,8 puntos porcentuales, siendo también favorable en la comparación con ivacaftor en monoterapia (diferencia de 2,1 puntos). En esta población específica, que suele presentar una enfermedad de progresión más lenta (como sugiere la mayor edad de los pacientes incluidos, con una media cercana a 35 años), casi el doble de los pacientes tratados con ivacaftor/tezacaftor experimentó un cambio de ≥ 4 puntos –cambio mínimo con relevancia clínica– en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (65% vs. 33% con placebo). El estudio de extensión, que incluyó tanto a los pacientes homocigotos como heterocigotos que completaron sus estudios pivotales, apunta al mantenimiento de la eficacia de la combinación a las semanas 24 y 16 de tratamiento (adicional) en los respectivos grupos de pacientes, con tendencias similares a las anteriormente descritas (por ejemplo, cambios de 4-5 puntos porcentuales en ppVEF₁ en pacientes tratados antes con placebo).

Para contextualizar los resultados de eficacia obtenidos con las asociaciones de ivacaftor con los nuevos principios activos, lumacaftor y tezacaftor, se puede aludir a los resultados de un estudio retrospectivo (Sawicki *et al.*, 2017) que estima que el promedio del declive anual de la función pulmonar (ppVEF₁) en sujetos homocigotos F508del es de -1,77 puntos porcentuales (de -2,05 si se consideran solo los adolescentes) y de -1,01 puntos en pacientes heterocigotos F508del (-1,67 en adolescentes). Así, las ganancias de 2,4-2,7 puntos con ivacaftor/lumacaftor y de 4-7 puntos con ivacaftor/tezacaftor que se mantienen en el tiempo más allá de las 24-48 semanas de tratamiento se pueden considerar clínicamente relevantes, máxime si se producen en población adolescente y homocigotos. En cualquier caso, la magnitud del cambio es modesta, sobre todo teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes incluidos en los estudios presentaban valores de ppVEF₁ entre

40-90% y enfermedad estable (es decir, una función pulmonar no demasiado deteriorada) y que en algunos de ellos no se cumplió que el cambio absoluto de ppVEF₁ fuera $\geq 5\%$.

Cabe destacar que los resultados de eficacia derivan de estudios sin comparador activo, que sería la situación óptima, si bien la EMA acepta este hecho en base a los limitados tratamientos disponibles al inicio de los mismos. Además, no se ha realizado una comparación directa entre las dos nuevas combinaciones. Si se realizara una comparación indirecta (con inherentes limitaciones y escasa robustez estadística), los datos apuntan a una eficacia ligeramente superior de ivacaftor/tezacaftor sobre ivacaftor/lumacaftor: en pacientes homocigotos *F508del*, el cambio medio de ppVEF₁ para la primera combinación se sitúa en 4 puntos porcentuales frente a los 2,6 puntos con la segunda. Sin embargo, el efecto sobre el IMC parece ser favorable para ivacaftor/lumacaftor.

Con respecto a la **seguridad** clínica, las dos asociaciones parecen relativamente bien toleradas, con una incidencia general de eventos adversos similar a placebo y una baja tasa de abandonos del tratamiento. Su perfil toxicológico

viene definido por eventos adversos de gravedad leve-moderada que afectan fundamentalmente a los aparatos respiratorio y gastrointestinal (tanto en población adolescente y adulta como pediátrica). Las reacciones adversas descritas se corresponden en gran medida con las ya descritas para ivacaftor en monoterapia. Destacan, desde el punto de vista cualitativo, los eventos adversos hepatobiliares (aumento de las aminotransferasas, hepatitis colestásica o encefalopatía hepática) y los de tipo respiratorio; por su frecuencia, sobresalen la disnea y la tos, la congestión nasal y nasofaringitis, la cefalea y mareos, la diarrea y las náuseas. En ausencia de comparaciones directas, parece que el tratamiento con ivacaftor/tezacaftor se tolera mejor que con ivacaftor/lumacaftor, especialmente por la ausencia de caídas bruscas del FEV₁ o aumentos de presión arterial, o por el menor riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes (sobre todo con inmunosupresores o anticonceptivos hormonales por inducción de su metabolismo vía CYP3A4).

En definitiva, los dos nuevos fármacos aportan cierta innovación mecanística frente a ivacaftor (el primero que

actuaba sobre un componente biomolecular ligado a la etiología de FQ), a pesar de actuar sobre la misma vía farmacológica. Se trata de los primeros tratamientos específicos para pacientes con la mutación de clase II *F508del*⁹, que abarcarían en torno a la mitad de los pacientes de FQ. Por tratarse de opciones de tratamiento no curativo con resultados de eficacia modestos (posiblemente, la combinación de ivacaftor/tezacaftor presenta un mejor balance beneficio/riesgo) y que, por ahora, deben añadirse al tratamiento sintomático estándar (fisioterapia respiratoria, dornasa alfa, suero salino hipertónico, antibióticos inhalados, etc.), no modifican en gran medida la terapéutica de la FQ. Además, ante una enfermedad crónica como es la FQ, ambos medicamentos deberían ser administrados durante largos periodos, por lo que se requieren futuros estudios con mayores periodos de seguimiento que esclarezcan las incertidumbres sobre su beneficio-riesgo a largo plazo, ya que hasta ahora se han evaluado en periodos de tratamiento relativamente cortos y en pacientes sin afectación pulmonar demasiado grave. Por todo ello, la decisión de tratamiento individualizado con los nuevos medicamentos debe tomarse en base a la situación clínica de cada paciente.

Valoración

Ivacaftor / lumacaftor

▼ **ORKAMBI®** (*Vertex Pharmaceuticals*)

Grupo Terapéutico (ATC): R07AX30. Otros productos para el sistema respiratorio.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años de edad y mayores homocigotos para la mutación *F508del* en el gen CFTR.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

⁹ Orkambi® (ivacaftor/lumacaftor) fue el primer tratamiento específico autorizado para paciente con FQ homocigotos para la mutación de clase II *F508del*. Symkevi® (ivacaftor/tezacaftor) es el segundo medicamento para pacientes homocigotos y el primero para sujetos heterocigotos *F508del* con una segunda mutación de función residual pre-especificada. Un reflejo de la cuestionable o, al menos, limitada eficacia de estos medicamentos es la decisión de no financiación por parte el Ministerio para Orkambi® en pacientes de 12 años o mayores.

Ivacaftor / tezacaftor

▼ **SYMKEVI®** (Vertex Pharmaceuticals)

Grupo Terapéutico (ATC): R07AX31. Otros productos para el sistema respiratorio.

Indicaciones autorizadas: en una pauta de administración combinada con comprimidos de 150 mg de ivacaftor, para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años de edad o mayores homocigotos para la mutación *F508del* o heterocigotos para la mutación *F508del* con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Symkevi® (ivacaftor / tezacaftor). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181306001/FT_1181306001.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Orkambi® (ivacaftor / lumacaftor). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151059005/FT_1151059005.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de tezacaftor e ivacaftor (Symkevi®) en el tratamiento de fibrosis quística. IPT, 64/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tezacaftor-ivacaftor-Symkevi.pdf?x55472>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de lumacaftor e ivacaftor (Orkambi®) en pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación *F508del*. la profilaxis de migraña. IPT, 39/2018. V2. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-V2-lumacaftor-ivacaftor-Orkambi-fibrosis-quistica-F508del.pdf?x13773>

Cuéllar Rodríguez S. Fibrosis quística. Panorama Actual Med. 2014, 38(376): 711-21.

Cuéllar Rodríguez S. Ivacaftor (Kalydeco®) en fibrosis quística (mucoviscidosis). Panorama Actual Med. 2015; 39(386): 681-90.

Ehre C, Ridley C, Thornton DJ. Cystic fibrosis: An inherited disease affecting mucin-producing organs. Int J Biochem Cell Biol. 2014; 52C: 136-45. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.03.011.

European Medicines Agency (EMA). Orkambi® - European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMA/781319/2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-epar-assessment-report-variation_en.pdf

European Medicines Agency (EMA). Symkevi® - European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/CHMP/567306/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Federación Española de Fibrosis Quística (FEGQ). Disponible en: <http://fibrosis-quistica.org>

Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D et al.

Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the *F508del*-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. Lancet Respir Med. 2017; 5(2): 107-18. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1.

Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Patient Registry (ECFSPR) Annual Data Report - 2016 data. 2018.

Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf.

Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for *F508del*-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2017; 5(7): 557-67.

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. 2017; 377(21): 2024-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847.

Sawicki GS, Konstan M, McKone E, Moss RB, Johnson C, Lubarsky B et al. Rate of Lung Function Decline in Patients with Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195: A4847.

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 Phe-508del. N Engl J Med. 2017; 377(21):2013-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015; 373(3): 220-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.

V JORNADA NACIONAL DE Valimentación VALENCIA

*Alimentación con ciencia
en la farmacia*

28 y 29
mayo

Auditorio Santiago Grisolía.
Museo de las Ciencias
Príncipe Felipe. Valencia

Cuota de inscripción: **90€**

hasta el 26 de abril 2020 (IVA incluido).
120€ del 27 de abril al 25 de mayo de 2020.

Plazas limitadas

INSCRÍBETE EN:
www.portalfarma.com

Vocalía Nacional
de **Alimentación**



Farmacéuticos
Consejo General de Colegios Farmacéuticos



Jueves, 28 de mayo 2020

16:30 h

Acto inaugural

16:45 h

Futuro de la nutrición personalizada

- **Alfredo Martínez Hernández**
Catedrático de Fisiología de la Universidad de Navarra.
CIBEROBN. Presidente de la International Union of Nutritional Sciences (IUNS).

17:15 h

Cuestión de peso

- **Nicolás García-Máiquez López**
Vocal de Oficina de Farmacia.
Experto universitario en Inteligencia Emocional por la Universidad de La Rioja.

17:45 - 18:15 h

PAUSA CAFÉ

18:15 h

Alimentación en diversas situaciones

Alimentación en el paciente oncológico

- **María Puy Portillo Baquedano**
Universidad del País Vasco.
CIBEROBN. Presidenta de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ).

Alimentación y disfgia orofaríngea

- **Carmen Lozano Estevan**
Profesora agregada. Universidad Alfonso X el Sabio. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Madrid.

Alimentación post cirugía bariátrica

- **M^a Jesús Moreno Aliaga**
Catedrática de Fisiología. Universidad de Navarra.
CIBEROBN.
Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Navarra.

19:15 h CÓCTEL DE BIENVENIDA

Viernes, 29 de mayo 2020

09:30 h

Nuevos aspectos recogidos en los requisitos para la información al consumidor

- **Rafael Urrialde de Andrés**
Doctor en Ciencias Biológicas. Director de Salud y Nutrición de Coca-Cola Iberia.

10:00 h

Innovaciones de la industria en alimentación y farmacia

Nuevas evidencias en nutrición de precisión. Innovación en tratamientos nutrigénicos personalizados para la pérdida de peso en la Oficina de Farmacia

- **Fermín Milagro Yoldi**
Profesor e Investigador del Centro de Investigación en Nutrición de la Universidad de Navarra.
Patrocinada por CINFA

Soluciones pediátricas innovadoras y complementos alimenticios para la farmacia

- **María Rodríguez Palmero**
Directora Investigación Básica. Ordesa.

11:00 - 11:30 h PAUSA CAFÉ

11:30 h

Redes sociales y divulgación en salud

- **Marián García García**
Universidad Isabel I. Burgos. Doctora en Farmacia. Grado de Nutrición Humana y Dietética y Óptica y Optometría.

12:00 h

Nuevas tendencias en la alimentación

Ayuno intermitente y nuevas formas de desayuno

- **Rosario Pastor Martín**
Universidad Católica de Ávila.
Doctora en Nutrición y Ciencias de los Alimentos. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Zamora.

Alimentos bio, eco, fermentados, 3D, superalimentos...

- **Vicente Brull Mandingorra**
Farmacéutico comunitario. Dietista Nutricionista. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Valencia.

Alimentación y sostenibilidad

- **Anna Bach Faig**
Universitat Oberta de Catalunya.
Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona.

13:00 h

Gastronomía de la Comunidad Valenciana

- **Emilio Martínez de Victoria Muñoz**
Catedrático de Fisiología de la Universidad de Granada.

13:30 - 16:00 h COMIDA

16:00 h

Microbiota, Probióticos y Prebióticos

Microbiota y estilo de vida

- **Ascensión Marcos Sánchez.**
CSIC. Presidenta de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD).

Aplicaciones clínicas de los probióticos.

- **Guillermo Álvarez Calatayud**
Pediatra. Presidente de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos. (SEMIPyP).

Indicación y dispensación de probióticos/prebióticos en la Farmacia Comunitaria

- **Fermín Jaraíz Arias**
Farmacéutico comunitario. Dietista Nutricionista. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Cáceres.

Mesa patrocinada por Heel

17:00 h

¿Podemos evitar la esteatosis hepática cambiando el estilo de vida?

- **Josep Tur Marí**
Catedrático de Fisiología de la Universidad de las Islas Baleares.
CIBEROBN. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Baleares.

17:30 h CLAUSURA

Patrocinadores:



Con la colaboración de:

