

# Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor en fibrosis quística

▼Kaftrio® (Vertex Pharmaceuticals)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

## Resumen

Fernández Moriano C. Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor (Kaftrio®) en fibrosis quística. *Panorama Actual Med.* 2022; 46(451): 198-209

El nuevo medicamento incluye una combinación de los ya comercializados ivacaftor y tezacaftor con el nuevo principio activo **elexacaftor**, un nuevo corrector selectivo que aumenta la cantidad de proteína CFTR que alcanza la superficie de la célula epitelial, corrigiendo su plegamiento defectuoso y degradación prematura. La triple terapia ejerce un efecto sinérgico sobre CFTR que se traduce en un aumento del transporte de los iones cloruro, revirtiendo parcialmente la excesiva absorción de agua y la deshidratación de la superficie epitelial que acontecen en la enfermedad para normalizar la composición y cantidad de las secreciones. El medicamento, designado como **huérfano**, está indicado para su administración diaria combinada con dosis adicionales de ivacaftor en el tratamiento por vía oral de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de  $\geq 6$  años de edad con al menos una mutación *F508del* en el gen *CFTR*. Podrá beneficiar hasta al 80% de los pacientes en España.

Su autorización se sustentó en tres ensayos clínicos aleatorizados de fase 3, controlados y doblemente ciegos, que incluyeron un total de más de 760 pacientes de  $\geq 12$  años de edad homocigotos o heterocigotos para la mutación *F508del*. Y su extensión de indicación a pacientes pediátricos, en otro estudio abierto de fase 3 y un solo brazo, con pacientes de entre 6 y 12 años homocigotos o heterocigotos para *F508del*. En pacientes heterocigotos con una mutación de función residual y frente a placebo, la triple terapia mejoró rápida (desde la segunda semana) y significativamente la funcionalidad pulmonar, con un aumento de 14,3 puntos porcentuales en ppVEF1 –porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en 1 s– a la semana 24. En pacientes homocigotos para *F508del* y frente a la combinación autorizada ivacaftor/tezacaftor, también se probó superior en eficacia, con un aumento de 10 puntos en ppFEV1 tras 4 semanas de tratamiento. Las mejoras en los niveles de cloruro y en la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario validado CFQ-R respaldan los resultados de la variable primaria. La eficacia fue consistente en todos los subgrupos evaluados, con independencia de factores como edad, sexo, valor basal de ppVEF1 e incluso del genotipo de *CFTR*, y se mostró sostenida

tras periodos de tratamiento totales de 28-48 semanas (en un estudio de extensión). En niños de 6-12 años, la triple terapia demostró igualmente que, tras 24 semanas, mejoraba la funcionalidad pulmonar respecto al estado basal (+10,2 puntos porcentuales de ppFEV1), aumentaba la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R (+7 puntos) y reducía notablemente los niveles de cloro en sudor (-61 mmol/l).

Con respecto a la **seguridad**, tiene un perfil toxicológico consistente a todas las edades, que se alinea en gran medida con el ya descrito para otras combinaciones de moduladores de CFTR y puede considerarse benigno: la gran mayoría de eventos adversos son leves o moderados y la tasa de interrupción de tratamiento es baja. En adolescentes y adultos, las reacciones adversas más frecuente en comparación con placebo fueron cefalea (17%), diarrea (13%), infección de las vías respiratorias altas (12%), exantema (11%) y elevación de transaminasas hepáticas (11%) o de creatina fosfoquinasa (10%). Los eventos adversos más frecuentes en niños pequeños incluyeron tos, dolor de cabeza y pirexia. No se observaron diferencias destacables de tolerabilidad en los distintos subgrupos, a excepción de la incidencia de exantema entre sexos (más común en mujeres).

Así pues, su principal novedad –frente al comercializado Symkevi®– es la inclusión de elexacaftor, el cual no incorpora innovación mecanística en comparación con tezacaftor (o lumacaftor). Los datos clínicos, en cambio, evidencian una importante superioridad frente a las opciones autorizadas con anterioridad: aporta un mayor beneficio y a una población más amplia (no restringe a ninguna mutación concreta del gen *CFTR*, como sí es el caso de Symkevi®). No modifica sustancialmente la terapéutica de la FQ (es de administración oral diaria, no representa una cura y deberá añadirse al tratamiento sintomático estándar, pero sí frena el deterioro que provoca la enfermedad en mayor grado que las opciones hasta ahora disponibles. Permanecen incertidumbres sobre su beneficio-riesgo a largo plazo (varios años), que deben esclarecerse en futuros estudios.

# 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 curación, aunque la esperanza de vida se ha incrementado notablemente en las últimas décadas con la incorporación de varios avances terapéuticos (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. Se estima que en Europa afecta globalmente a 1 de cada 8.000 individuos (un total de aproximadamente 42.000 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 pul-**

**monar y sus complicaciones**, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes que la padecen. 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 bacterias<sup>1</sup> 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.

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 patogénico 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 parecen ser capaces de eliminar esa colonización sin ninguna ayuda, pero en la mayoría de los casos persiste en forma de infección crónica, con eventuales reagudizaciones.

Las **manifestaciones clínicas gastrointestinales** más relevantes están relacionadas con el grado de **afectación del páncreas**<sup>2</sup>, 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 –primera evacuación de un bebé– 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.

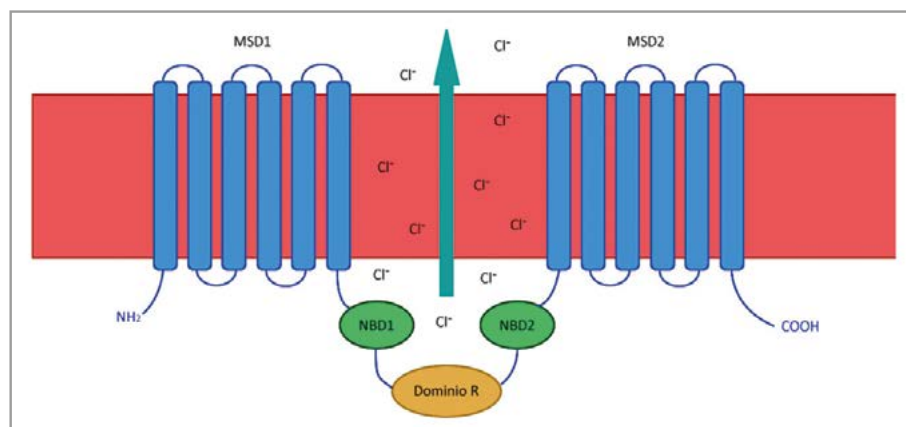
La **causa** de la FQ radica en **mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana** de la FQ (**Figura 1**).

La CFTR (sus siglas en inglés) 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.

La CFTR 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 celular y determinando la composición adecuada de las secreciones de diversas glándulas exocrinas del cuerpo humano. Por lo general, facilita la reabsorción de cloruro y sodio, pero también juega un papel importante en la secreción celular de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), 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).

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

**Figura 1.** Estructura de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ. Está formada por dos dominios transmembrana (MSD, por sus siglas en inglés), cada uno de los cuales está unido a un dominio citoplasmático de unión a nucleótidos (NBD), estando unidos estos dos módulos de MSD-NBD por un único dominio citoplasmático regulador (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. La fosforilación del dominio R es un prerequisite 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.



<sup>2</sup> 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.

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 en la proteína (**Tabla 1**). Cabe destacar que una misma mutación puede dar lugar a una proteína con varios defectos, por lo que 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.

**Tabla 1.** Clases de mutaciones que afectan al gen codificante para CFTR. Adaptada de Rafeeq *et al.*, 2017.

Tipo/clase de mutación	Defecto funcional o proceso afectado	Consecuencias	Mutaciones más comunes
I	Producción o biosíntesis proteica	Ausencia completa de proteína CFTR debido a una terminación prematura del ARN mensajero (mutación sin sentido o de cambio del marco de lectura). Proteína incompleta e incapaz de alcanzar la membrana de la célula.	G542X W1282X R553X 621+G>T
II	Procesamiento y maduración celular de la proteína	Incapacidad de la proteína CFTR de situarse en la correcta posición celular por anomalías en las modificaciones postranslacionales.	F508del N1303K A455E
III	Regulación del canal de cloruro de la proteína	Actividad reducida de la proteína (canal de cloruro) en respuesta a ATP por defectos en las regiones plegadas del sitio de unión.	G551D
IV	Conducción de iones cloruro a través del canal de la proteína	Reducción de la frecuencia de flujo de iones y del tiempo de apertura del canal, a pesar de que sí se generan corrientes de iones cloruro tras la estimulación con AMPc.	R117H
V	Cantidad reducida de CFTR funcional	Afectación de la estabilidad del ARN mensajero y/o de la proteína madura.	A455E
VI	Cantidad normal de CFTR funcional	Afectación de la estabilidad de la proteína madura en la superficie celular. Aumento del reciclaje proteico por anomalías en el extremo C-terminal.	Q1412X

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** o *Phe508del*, que se debe a la pérdida (*delección*) del aminoácido fenilalanina (*Phe*, F) en el codón 508 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, mostró 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 Quística<sup>3</sup> 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 entre ellas 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, el **tratamiento** actual es fundamentalmente **sintomático** y de **mantenimiento 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 pancreáticas (pacientes con insuficiencia pancreática exocrina).

En la última década se han desarrollado fármacos susceptibles de actuar sobre algunos de los defectos celulares de la enfermedad, y en particular sobre la alteración del CFTR, si bien aún estamos lejos de disponer de un tratamiento auténticamente eficaz o curativo que permita afrontar las causas genéticas y moleculares de la FQ, controlar sus manifestaciones clínicas más relevantes y prevenir la progresión del deterioro orgánico provocado asociado.

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.

Fue en 2020 cuando se introdujo el mayor avance en el arsenal terapéutico, con la aprobación de las combinaciones de ivacaftor con **lumacaftor** (Orkambi®) y con **tezacaftor** (Symkevi®), dos nuevos fármacos que actúan como **correctores de CFTR: potencian 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 se conoce el mecanismo exacto por el que estos fármacos mejoran el procesamiento y el transporte celular de F508del-CFTR (Fernández-Moriano, 2020a).

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.

## Acción y mecanismo

El nuevo medicamento consiste en una combinación de los previamente comercializados ivacaftor y tezacaftor con el nuevo principio activo **elexacaftor**. Los tres actúan sobre la proteína CFTR, la cual representa una diana crucial en fibrosis quística

(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 hipervis-

coso con una mayor concentración de mucina polimérica. La triple terapia ejerce un efecto sinérgico que se traduce en un aumento del transporte de los iones cloruro, y por ello, el medicamento, designado como huérfano, ha sido aprobado en una pauta de

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



administración combinada con ivacaftor para el tratamiento por vía oral de la FQ en pacientes de 6 años de edad o mayores con al menos una mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

**Ivacaftor** es un **potenciador de la proteína CFTR**, esto es, en pruebas *in vitro* con líneas celulares, el fármaco ha demostrado su capacidad para incrementar la probabilidad de apertura del canal iónico (activación) para aumentar el transporte de iones  $\text{Cl}^-$ , 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 NBD de la proteína. 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.

Por su parte, **tezacaftor** es un **corrector selectivo de la proteína CFTR** que actúa mediante su unión al primer dominio transmembrana de la proteína (MSD-1), de forma que facilita el procesamiento celular y el transporte de las formas 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*. La combinación de tezacaftor con ivacaftor ya demostró 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  $\text{Cl}^-$  frente al uso de cualquiera de los principios activos en monoterapia. A pesar de las incertidumbres sobre el mecanismo de acción exacto, 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*. 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 (Fernández-Moriano, 2020b).

El nuevo principio activo **elexacaftor** es un corrector de última generación, selectivo de la proteína CFTR, que actúa mediante su unión a un sitio diferente –al de tezacaftor– en la proteína CFTR, y proporcionará un efecto sinérgico y aditivo en la facilitación del procesamiento celular y el transporte de *F508del*-CFTR, aumentando la cantidad de proteína liberada a la superficie celular en comparación con cualquiera de las moléculas por separado. Se entiende, pues, que mientras ivacaftor necesitaría de la presencia

de cierta cantidad de proteína CFTR funcional en la membrana, tezacaftor y elexacaftor pueden ejercer su efecto farmacológico sin necesidad de que se exprese el CFTR en la membrana de la célula epitelial.

El efecto combinado de la triple terapia resulta en un aumento de la cantidad y la función proteica en la superficie celular, produciendo un aumento del transporte de cloruro mediado por CFTR. No está del todo claro si la combinación también aumenta la cantidad y actividad en la superficie celular de las variantes CFTR que procedan de un gen sin *F508del* en el segundo alelo, ni en qué medida lo hace. En estudios clínicos con pacientes con una mutación *F508del* en un alelo y una mutación en el segundo que predice una falta de producción o de funcionalidad de la proteína CFTR, y que no responden a otros moduladores de CFTR *in vitro*, se ha probado que el tratamiento con la triple terapia reduce ( $-41,8 \text{ mmol/l}$  vs. placebo;  $p > 0,0001$ ) el nivel de  $\text{Cl}^-$  en sudor desde la cuarta semana y, hasta al menos, medio año. En homocigotos para *F508del*, también indujo una mayor reducción ( $-45,1 \text{ mmol/l}$ ) en comparación con la asociación de solo ivacaftor con tezacaftor (AEMPS, 2020; EMA, 2020).

## Aspectos moleculares

La mejora del conocimiento de la estructura proteica de la proteína CFTR permitió el inicio del desarrollo racional de moléculas que potencialmente actuaran sobre ella y fueran

útiles para mejorar el transporte de iones  $\text{Cl}^-$  en las células bronquiales de pacientes con FQ. Se trata de moléculas pequeñas que pueden encuadrarse en 3 grandes grupos en relación con

su efecto sobre la CFTR: correctores, potenciadores y supresores<sup>4</sup>. Como primer fármaco autorizado del grupo, ivacaftor fue seleccionado dentro de una serie formada por más de 228.000

4 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.

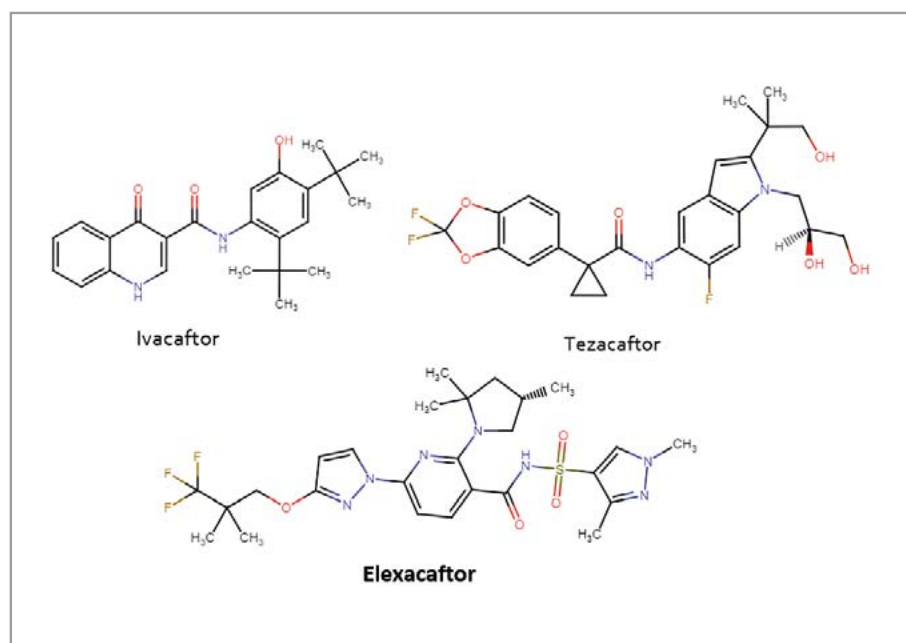
pequeñas moléculas, sintetizadas con el fin de ser testadas mediante ensayos *in vitro* para identificar potenciadores de CFTR. Tras su selección como potencial candidato, ivacaftor fue estudiado en líneas celulares epiteliales bronquiales humanas, tanto primarias como recombinantes (Van Goor *et al.*, 2009).

En términos estructurales, son compuestos de carácter policíclico –todos contienen heterociclos nitrogenados (**Figura 2**)–. Ivacaftor (potenciador) está más distante respecto a la similitud estructural que guardan tezacaftor y elexacaftor (correctores, que comparten un importante dominio de la molécula), lo cual podría explicar la diferencia en sus actividades biológicas (Fernández-Moriano, 2020b).

El nuevo fármaco **elexacaftor** tiene como nombre químico el de N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilproxi)-1H-pirazol-1-il]-2-[(4S)-2,2,4-trimetilpirrolidin-1-il]piridina-3-carboxamida, que se corresponde con la fórmula  $C_{26}H_{34}F_3N_7O_4S$  y un peso molecular de 597,66 g/mol.

Se presenta como un sólido cristalino no higroscópico de color blanco, prácticamente insoluble en agua y en soluciones tampón de pH entre 1 y 8; también es prácticamente insoluble en los modelos de simulación de estados intestinales posprandial y de ayuno, a temperatura ambiente y 37°C. La molécula exhibe estereoisomería debido a la presencia de un

**Figura 2.** Estructuras químicas de los fármacos que actúan sobre la proteína CFTR incluidos en el medicamento.



centro quiral con configuración S; dicho centro asimétrico es un hidrocarburo saturado sin funcionalidad proximal, de modo que no favorece la racemización. Puede formar solvatos con metanol, etanol y acetato de isopropilo, sin hallarse formas hidratadas en sistemas acuosos.

## Eficacia y seguridad clínicas

La triple asociación de ivacaftor con tezacaftor y elexacaftor (ITE) ha sido adecuadamente evaluada, asociada a dosis adicionales de ivacaftor, en la indicación y dosis autorizadas en 3 ensayos pivotaes aleatorizados de fase 3, doblemente ciegos y controlados con placebo o comparador activo, y otro ensayo adicional de extensión con diseño abierto, los cuales se resumen a continuación. Dichos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de FQ homocigotos para la mutación F508del o heterocigotos para la misma pero que además presentaban una mutación de función mínima en el gen CFTR, un defecto de apertura del canal o actividad residual de CFTR en el segundo

alelo; no obstante, no se han estudiado todos los tipos de heterocigosis. Se excluyeron pacientes con infección pulmonar con microorganismos asociados a un deterioro más rápido del estado pulmonar o con alteraciones hepáticas. En todos ellos, junto al tratamiento experimental se mantuvo la medicación concomitante (broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y suero salino hipertónico), pero se suspendieron los tratamientos moduladores de CFTR diferentes a los investigados.

El **estudio 102** fue un ensayo controlado por placebo de 24 semanas de duración que incluyó un total de 403 pacientes de  $\geq 12$  años heterocigotos

con mutación F508del en un alelo y una mutación de función mínima de clase I –ausencia de producción de CFTR– en el segundo alelo, incluyendo las de cambio de sentido que hacen que la proteína no transporte Cl<sup>-</sup> ni responda a tezacaftor/ivacaftor *in vitro*. Al inicio, los pacientes tenían una edad promedio de 26,2 años y un valor medio del porcentaje predicho de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (ppVEF1) del 61,4%. La variable primaria fue precisamente el cambio absoluto en el ppVEF1 desde el valor basal hasta la semana 24.

Los resultados (**Tabla 2**) revelan que la combinación de ITE con ivacaf-

tor mejoró el ppFEV1 en 14,3 puntos porcentuales respecto a placebo ( $IC_{95\%}$  12,7-15,8;  $p < 0,0001$ ), con una diferencia significativa ya desde la segunda semana y durante todo el periodo de seguimiento. Esa mejora de la capacidad respiratoria fue consistente en todos los subgrupos e independiente de factores como la edad, el sexo, la región geográfica e incluso el valor basal de ppVEF1: en los 18 pacientes del brazo experimental que tenían un ppVEF1 basal de  $< 40\%$ , la diferencia entre tratamientos a la semana 24 fue de 18,4 puntos porcentuales. En general, el beneficio en todas las variables secundarias tuvo una magnitud significativa entre la semana 4 y la 24 (Middleton *et al.*, 2019).

El **estudio 103** se diferenció del anterior fundamentalmente por su duración (4 semanas de fase doble ciega), el comparador activo empleado (en este caso, la asociación ya autorizada de tezacaftor/ivacaftor –Symkevi®– en combinación con ivacaftor) y el perfil de pacientes incluido, que fueron homocigotos para la mutación *F508Del*. Enroló a un total de 107 pacientes de al menos 12 años (media de edad de 28,4) con un ppVEF1 basal promedio de 60,9%; todos ellos recibieron la terapia comparadora en un periodo abierto de 4 semanas previo a la aleatorización. De nuevo, la variable principal fue el cambio en el ppVEF1 a la semana 4 después de la aleatorización.

Los resultados (**Tabla 2**) evidencian que la triple terapia ITE es significativamente más eficaz que la asociación doble de ivacaftor/tezacaftor (ambos en combinación con ivacaftor), con una mejora de 10,0 puntos porcentuales en el ppVEF1 ( $IC_{95\%}$  7,4-12,6;  $p < 0,0001$ ). La mejora fue también consistente en todos los subgrupos analizados, observándose en un análisis *post-hoc* una cierta superioridad en los pacientes que no habían tenido uso reciente de ivacaftor frente a los que sí (mejoras de 13,2 vs. 7,8 puntos porcentuales en ppVEF1) (Heijerman *et al.*, 2019).

Los pacientes de los dos estudios anteriores fueron elegibles para su

inclusión en un estudio de extensión abierto de 96 semanas (**estudio 105**), aún en marcha, que pretende evaluar eficacia y seguridad a largo plazo de la triple terapia combinada con ivacaftor en un único brazo de tratamiento. Se incluyeron 400 procedentes del estudio 102 y 107 procedentes del estudio 103. Un análisis provisional con datos a la semana 24 (Griese *et al.*, 2021) reveló que los 107 pacientes homocigotos para *F508del* que continuaron el tratamiento con ITE en este estudio (total de 28 semanas de exposición) mostraron mejoras sostenidas en el ppVEF1, la puntuación del dominio respiratorio del CFQ-R (cuestionario de fibrosis quística revisado) y de cloruro en sudor; los resultados de la tasa anualizada de exacerbaciones pulmonares y el IMC también fueron coherentes con los resultados observados en los pacientes heterocigotos del estudio 102.

Por otra parte, el **estudio 104**, de 8 semanas de duración, aleatorizó a 258 pacientes de al menos 12 años de edad (media: 37,7 años) y heterocigotos para la mutación *F508del* (con una mutación de apertura del canal o de actividad residual de CFTR en el segundo alelo) a recibir, tras un periodo abierto de 4 semanas de pretratamiento con ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor, la triple terapia ITE en combinación con IVA u otro tratamiento modulador como comparador (el que hubieran recibido durante la preinclusión). El ppVEF1 basal se situó en un promedio de 67,6%, valorándose su cambio absoluto al final del estudio como variable principal. En el análisis comparativo se observó una mejora notable en dicha variable de 3,7 puntos porcentuales a favor de la triple terapia ( $IC_{95\%}$  2,8-4,6;  $p < 0,0001$ ), consistente en todos los subgrupos, incluyendo los de distintos genotipos de CFTR, en los que los resultados de eficacia fueron coherentes con los de la población global (también resumidos en la **Tabla 2**).

Finalmente, la indicación del medicamento en niños pequeños se sustenta en los resultados del **estudio 106**, un

ensayo de fase 3 con diseño abierto, de 24 semanas de duración y un solo brazo, que ha incluido a 66 pacientes de entre 6 y  $< 12$  años de edad (media: 9,3 años) homocigotos o heterocigotos para *F508del*; presentaban, en su caso, una mutación de función mínima en el segundo alelo del gen CFTR. Todos los pacientes recibieron una dosis de cada principio activo ajustada según peso (aproximadamente el doble en pacientes de  $\geq 30$  kg respecto a los de 15-30 kg), y presentaban un valor basal promedio de ppVEF1 del 88,8%, indicativo de una funcionalidad respiratoria no muy deteriorada. Se evaluó la seguridad y tolerabilidad como variable principal al final del estudio, mientras que farmacocinética y eficacia se investigaron como variables secundarias.

Los resultados (Zemanick *et al.*, 2021) pusieron de manifiesto un perfil farmacocinético y de seguridad para la triple terapia generalmente consistente con el observado en pacientes mayores. A pesar de que no todos los pacientes tenían datos disponibles del seguimiento (dificultado por la pandemia de COVID-19), la comparación con el estado basal pre-tratamiento reveló que, a la semana 24, la triple terapia mejoró el parámetro ppFEV1 en 10,2 puntos porcentuales ( $IC_{95\%}$  7,9-12,6) y la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario de validado CFQ-R en 7,0 puntos ( $IC_{95\%}$  4,7-9,2), redujo los niveles de cloruro en sudor en  $-60,9$  mmol/l ( $IC_{95\%}$   $-63,7$  a  $-58,2$ ) y aumentó la puntuación z del IMC para la edad en 0,37 puntos (0,22 vs.  $-0,16$  puntos al inicio).

La **seguridad** clínica de la triple terapia ITE –administrada junto a una dosis adicional diaria de ivacaftor– ha quedado suficientemente caracterizada en base a los datos derivados de más de 570 pacientes de  $\geq 12$  años de edad homocigotos o heterocigotos para la mutación *F508del* incluidos en los estudios de fase 3, de los cuales más de 270 tienen seguimientos de más de 1 año de uso, así como de 66 pacientes de entre 6 y 12 años incluidos en un estudio pediátrico. Los



**Tabla 2.** Principales resultados de eficacia de los estudios pivotaes que evaluaron la combinación de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en combinación con dosis adicionales de ivacaftor en pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores.

ENSAYO CLÍNICO	ESTUDIO 102		ESTUDIO 103		ESTUDIO 104	
Brazo de tratamiento	Placebo	Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor (en combinación con ivacaftor)	Grupo control (ivacaftor/tezacaftor en combinación con ivacaftor)	Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor (en combinación con ivacaftor)	Grupo control (ivacaftor en monoterapia o ivacaftor/tezacaftor en combinación con ivacaftor)	Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor (en combinación con ivacaftor)
Duración posaleatorización	24 semanas		4 semanas		8 semanas	
Perfil paciente de FQ	Heterocigotos para <i>F508del</i>		Homocigotos para <i>F508del</i>		Heterocigotos para <i>F508del</i>	
N pacientes	203	200	52	55	126	132
ppVEF1 basal pre-aleatorización (media en %)	61,3	61,6	60,2	61,6	68,1	67,1
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>						
Cambio absoluto en ppVEF <sub>1</sub> (puntos porcentuales)						
- Diferencia del tratamiento (vs. placebo)	–	14,3 (p< 0,0001)	–	10,0 (p< 0,001)	–	3,5 (p< 0,0001)
- Cambio intragrupal	-0,4	13,9	0,4	10,4	0,2	3,7
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>						
Cambio absoluto en el cloro en sudor (mmol/l)						
- Cloruro en sudor basal (media)	102,9	102,3	90,0	91,4	56,4	59,5
- Diferencia del tratamiento	–	-41,8 (p< 0,0001)	–	-45,1 (p< 0,0001)	–	-23,1 (p< 0,0001)
- Cambio intragrupal	-0,4	-42,2	1,7	-42,4	0,7	-22,3
Cambio absoluto en el dominio respiratorio de CFQ-R (puntos)						
- Puntuación basal (media)	70,0	68,3	72,6	70,6	77,3	76,5
- Diferencia del tratamiento	–	20,2 (p< 0,0001)	–	17,4 (p< 0,0001)	–	8,7 (p< 0,0001)
- Cambio intragrupal	-2,7	17,5	-1,4	16,0	1,6	10,3
Exacerbaciones pulmonares*						
- Número de acontecimientos	113	41	NR	NR	NR	NR
- Tasa estimada de eventos/año	0,98	0,37				
- Cociente de tasas ( <i>hazard ratio</i> )	–	0,37 (p< 0,0001)				
Cambio absoluto en IMC (kg/m <sup>2</sup> )						
- IMC basal (media)	21,3	21,5	NR	NR	NR	NR
- Diferencia del tratamiento	–	1,04 (p< 0,0001)				
- Cambio intragrupal	0,09	1,13				

NR: No reportado.

\* Se definió una exacerbación pulmonar como un cambio en el tratamiento antibiótico motivado por al menos 4 de los 12 signos/síntomas senopulmonares evaluados.

datos procedentes de todos ellos fueron coherentes en niños, adolescentes y adultos, y revelan un perfil toxicológico por lo general benigno: la mayoría de eventos adversos reportados fueron leves o moderados en severidad (solo 9,4% de eventos

adversos graves vs. 7,5% con placebo), con bajas tasas de interrupción del tratamiento por toxicidad.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia –frente a placebo (estudio 102)– en los pacientes

de 12 años o mayores fueron cefalea (17,3% vs. 15%), diarrea (12,9% vs. 7%), infección de las vías respiratorias altas (11,9% vs. 11%), exantema (11% vs. 7%) y elevación de transaminasas hepáticas<sup>5</sup> (11% vs. 4%) o de creatina fosfocinasa (10,4% vs. 5%

5 Se tiene constancia de algunos casos de interrupción del tratamiento después de la comercialización debido al aumento de las transaminasas.

de casos con aumentos de > 5 veces el límite normal); estas dos últimas fueron por lo general transitorias y asintomáticas. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en niños pequeños incluyeron tos, dolor

de cabeza y pirexia. No se observó una tasa reseñable de eventos adversos cardiovasculares con relevancia clínica. A excepción de las diferencias entre sexos en cuanto al exantema (6% en hombres y 16% en mujeres), el

perfil toxicológico fue similar entre todos los subgrupos de pacientes, con independencia de la edad o la funcionalidad respiratoria (AEMPS, 2020).

## Aspectos innovadores

El nuevo medicamento consiste en una combinación de los previamente comercializados ivacaftor y tezacaftor con el nuevo principio activo **elexacaftor**. Los tres actúan sobre la proteína CFTR, la cual representa una diana crucial en fibrosis quística (FQ). Cuando en la enfermedad se encuentra alterada o no existe por alguna mutación del gen CFTR, se modifica la cantidad y composición de algunas secreciones: excesiva absorción de fluidos, deshidratación de la superficie epitelial y formación de un moco hiperviscoso con mayor concentración de mucina polimérica. Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que incrementa la actividad del canal de cloruro (tiempo y frecuencia de apertura), mientras que tezacaftor y elexacaftor son correctores selectivos que aumentan la cantidad de proteína CFTR que alcanza la superficie de la célula epitelial, corrigiendo su plegamiento defectuoso y degradación prematura; a diferencia de ivacaftor, estos últimos no necesitan la presencia de proteína activa en la membrana celular para ejercer su acción.

Se comprende, por tanto, que la triple terapia ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (ITE) ejerce un efecto sinérgico sobre CFTR que se traduce en un aumento del transporte de los iones cloruro, revirtiendo parcialmente la excesiva absorción de agua y la deshidratación de la superficie epitelial para normalizar la composición y cantidad de las secreciones. El medicamento, designado como **huérfano**, está indicado en una pauta de administración combinada con dosis adicionales de ivacaftor para

el tratamiento por vía oral de la FQ en pacientes de 6 años de edad o mayores con al menos una mutación *F508del* en el gen CFTR. Según datos epidemiológicos, podrá beneficiar hasta al 80% de los pacientes de FQ en España.

Su autorización se sustentó en los resultados procedentes de tres ensayos clínicos pivotaes aleatorizados de fase 3 controlados con placebo o comparador activo, y doblemente ciegos, que incluyeron un total de más de 760 pacientes con FQ homocigotos o heterocigotos para la mutación *F508del* en el gen CFTR de al menos 12 años de edad.

Frente a placebo y en pacientes heterocigotos con una mutación de función residual en CFTR, la triple terapia ITE mejoró rápida (desde la segunda semana) y significativamente la funcionalidad pulmonar expresada como ppFEV1, con un aumento de 14,3 puntos porcentuales ( $p < 0,0001$ ) a la semana 24; dicho efecto se acompañó de una reducción del cloro en sudor (descenso de 42 mmol/l) y de una mejora en los resultados reportados por los pacientes en el cuestionario validado CFQ-R (aumento de 20 puntos). De modo interesante, cuando se evaluó en pacientes homocigotos para *F508del* frente a la combinación autorizada ivacaftor/tezacaftor, la triple terapia se probó superior en eficacia, con un aumento de 10 puntos porcentuales en ppFEV1 ( $p < 0,0001$ ) tras 4 semanas de tratamiento; las mejoras en los niveles de cloruro y en la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R tuvieron una magnitud similar a la

comentada en heterocigotos, y respaldan los resultados de la variable primaria. Además, los resultados preliminares de un estudio de extensión abierto con pacientes heterocigotos y homocigotos sugieren que el beneficio con la triple terapia en todas esas variables se mantiene tras periodos de tratamiento totales de 28-48 semanas.

Otro ensayo que incluyó a pacientes heterocigotos para la mutación *F508del*, quienes recibieron un pretratamiento con ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor, la triple terapia reafirmó su superioridad sobre esos comparadores activos: a la semana 8 de tratamiento se vio un aumento de 3,5 puntos porcentuales en ppFEV1 ( $p < 0,0001$ ), con mejoras también ligeramente atenuadas en los niveles de cloro en sudor (-23,1 mmol/l) y de la puntuación en CFQ-R (+8,7 puntos). Es preciso destacar el hecho de que, en los estudios comentados, la eficacia fue consistente en todos los subgrupos evaluados, con independencia de factores como edad, sexo, valor basal de ppVEF1 e incluso del genotipo de CFTR.

La extensión de indicación a pacientes pediátricos se basó en un estudio abierto de fase 3 y un solo brazo, con pacientes de entre 6 y 12 años homocigotos o heterocigotos para *F508del*. Tras 24 semanas de tratamiento, la triple terapia demostró, que mejoraba la funcionalidad pulmonar respecto al estado basal (+10,2 puntos porcentuales de ppFEV1), aumentaba la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R (+7 puntos) y reducía notablemente los niveles de cloro en sudor (-61 mmol/l).

A fin de contextualizar los resultados de eficacia, se puede aludir a los resultados de un estudio retrospectivo (Sawicki *et al.*, 2017) que estimó que el promedio del declive anual de la función pulmonar en sujetos homocigotos F508del es de -1,77 puntos porcentuales de ppVEF1 (-2,05 puntos si se consideran solo los pacientes adolescentes) y de -1,01 puntos en pacientes heterocigotos F508del (-1,67 en adolescentes). Así, las ganancias con la triple terapia, que alcanzan los 14 puntos porcentuales frente a placebo en heterocigotos y hasta 10 puntos frente a ivacaftor/tezacaftor en homocigotos, mantenidas en el tiempo hasta casi 1 año, se pueden considerar clínicamente relevantes, máxime aquellas en población adolescente y homocigotos. La comparación con ivacaftor/tezacaftor parece adecuada en tanto que es el tratamiento etiológico más activo hasta ahora disponible: conviene recordar que las combinaciones de ivacaftor/lumacaftor e ivacaftor/tezacaftor habían evidenciado en sus ensayos pre-autorización mejoras en ppVEF1 frente a placebo de 2,4-2,7 y 4-7 puntos, respectivamente (Fernández-Moriano, 2020b). No obstante, falta por esclarecer el beneficio que aportaría la triple terapia a pacientes

con enfermedad inestable y función pulmonar deteriorada (por ejemplo, con ppFEV1 < 40%).

En términos de **seguridad**, el nuevo medicamento tiene un perfil toxicológico consistente con independencia de la edad y puede considerarse benigno, siendo la gran mayoría de eventos adversos leves o moderados en severidad, que no suponen una tasa reseñable interrupciones de tratamiento. En adolescentes y adultos, las reacciones adversas más frecuentes en comparación con placebo fueron cefalea (17%), diarrea (13%), infección de las vías respiratorias altas (12%), exantema (11%) y elevación de transaminasas hepáticas (11%) o de creatina fosfocinasa (10%). Los eventos adversos más frecuentes en niños pequeños incluyeron tos, dolor de cabeza y pirexia. No se observaron diferencias destacables de tolerabilidad en los distintos subgrupos, a excepción de la incidencia de exantema entre sexos (más común en mujeres). El perfil de seguridad de la triple terapia se alinea en gran medida con el ya descrito para otras combinaciones de moduladores de CFTR (EMA, 2020).

En resumen, la principal novedad del medicamento –frente al ya comercia-

lizado Symkevi®– es la inclusión de elexacaftor como corrector selectivo de CFRT, el cual no incorpora innovación mecanística en comparación con tezacaftor (o lumacaftor), sino que profundiza en la misma vía farmacológica. Los resultados clínicos, en cambio, evidencian una importante superioridad de la triple terapia frente a las opciones autorizadas con anterioridad: aporta un mayor beneficio a una población más amplia (no restringe a ninguna mutación concreta del gen CFTR, como sí es el caso de Symkevi®), que puede llegar a representar el 80% de los pacientes con fibrosis quística. Será una opción de tratamiento de administración oral diaria que no representa una cura y deberá añadirse al tratamiento sintomático estándar (fisioterapia respiratoria, dornasa alfa, suero salino hipertónico, antibióticos inhalados, etc.), sin modificar sustancialmente la terapéutica de la FQ, pero sí aporta una mejora notable de resultados clínicos, frenando el deterioro que provoca la enfermedad en mayor grado que las disponibles. Se deben conocer aún resultados a largo plazo (de varios años) para esclarecer su beneficio-riesgo en el tratamiento de una enfermedad crónica.

## Valoración

# Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor

▼Kaftrio® (Vertex Pharmaceuticals)

**Grupo Terapéutico (ATC):** R07AX32. Otros productos para el sistema respiratorio.

**Indicaciones autorizadas:** en una pauta de administración combinada con ivacaftor para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad o mayores con al menos una mutación F508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

**INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)**

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

# Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Ivacaftor / lumacaftor	Orkambi	Vertex Pharmaceuticals	2020
Ivacaftor / tezacaftor	Symkevi	Vertex Pharmaceuticals	2020

## Bibliografía

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Kaftrio® (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor). 2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201468001/FT\\_1201468001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201468001/FT_1201468001.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. 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>.

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). Kaftrio® - European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/385871/2020 Rev.1. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf).

European Medicines Agency (EMA). Kaftrio® - European Public Assessment Report (EPAR). Variation 1. 2021a. EMA/206350/2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf).

European Medicines Agency (EMA). Kaftrio® - European Public Assessment Report (EPAR). Variation 1. 2021b. EMA/713972/2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf).

Federación Española de Fibrosis Quística (FEGQ). ¿Qué es la fibrosis quística?. 2021. Disponible en: <http://fibrosisquistica.org> (consultado a 21 de febrero de 2022).

Fernández Moriano C. Fibrosis quística: avances en su terapéutica.

Panorama Actual Med. 2020a; 44(432): 310-30.

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

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.* 2021; 203(3): 381-5. DOI: 10.1164/rccm.202008-3176LE.

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.* 2019; 394(10212): 1940-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

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.* 2019; 381(19): 1809-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.

Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J *et al.* European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Patient Registry (ECFSR) Annual Data Report - 2016 data. 2018. Disponible en: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR\\_Report2016\\_06062018.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report2016_06062018.pdf).

Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* 2017; 15(1): 84. DOI: 10.1186/s12967-017-1193-9.

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.

Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF *et al.* A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(12):1522-1532. DOI: 10.1164/rccm.202102-0509OC.